

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

THÈSE

N° 1350

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Michel DE L B E C

Externe des Hôpitaux de Paris

né le 4 septembre 1932 à Paris XIV°

Présentée et soutenue publiquement le : 1962

INTOXICATION AIGUE PAR LA CHLOROQUINE

(A propos de quatre observations)

Président : M. Jean BAUMANN, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V.

1947

1947
1948
1949

1950

1951
1952

1953

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Michel D E L B E C

Externe des Hôpitaux de Paris

né le 4 septembre 1932 à Paris XIV°

Présentée et soutenue publiquement le :



INTOXICATION AIGUE PAR LA CHLOROQUINE

(A propos de quatre observations)

Président : M. Jean BAUMANN, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } Jean VERNE
2^e ASSESSEUR } Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.)
	{ SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.)
	{ BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.)
	{ DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
	{ POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	NOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	LEGER (L.)
	PATEL (J.)
	CORDIER (G.)
	GOSSET (J.)
	SICARD (A.)
	OLIVIER (Cl.)
	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	DECOURT (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	LAMY (M.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique gynécologique (Broca)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	CASTAIGNE (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales	SOULIÉ (P.)
	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	BROUET (G.)
	SARIÉTY (M.)
	SÈZE (S. de)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
	DEBRAY (C.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	GENNES (L. de)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	DEROT (M.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DAVID (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	GARCIN (R.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	MERGER (R.)
	VARANGOT (J.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	RENARD (G.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	AUBRY (M.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	BERNARD (E.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	MICHAUX (L.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique (Pitié)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	GAULTIER (M.)
Clinique toxicologique	PADOVANI (P.)
Clinique traumatologique	DOMART (A.)
Sémiologie médicale	POILLEUX (F.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	COUVELAIRE (R.)
Clinique urologique (Necker)	TURPIN (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (G.) OLIVIER (G.) GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	ABELANET (R.) BUSSET (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZÉLOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAUJOU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	GIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	EASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DÉROBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISSET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (G.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARGAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) GERBONNET (G.) CHATELIN (G.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARSAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYSUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÖPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHEL (G.) AUSSANNAIRE (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) GATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (G.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (G.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.) JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICCHIONI (P.) POLONOVSKI (G.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pédiatrie-Puériculture	

	MM.		MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Physiologie	DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.	Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Physique médicale	GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUGAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
		Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMELINE (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
		Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	BOLTANSKI (E.) LAUNAY (G.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque		
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)	
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Milles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Je dédie cette thèse :

A MES PARENTS,

qui, par leurs conseils et leurs encouragements m'ont guidé
et soutenu.

Qu'ils trouvent ici, le témoignage de mon éternelle et filiale
reconnaissance.

A MA FAMILLE ET MES AMIS,

qui m'ont entouré durant ces longues années d'étude.

Je dédie cette thèse :

A MON MAITRE JEAN BAUMANN,

Professeur de la chaire d'Anesthésiologie à la Faculté
de Médecine de Paris.

Chirurgien des Hôpitaux de Paris.

Il m'a ouvert largement les portes de son service,
il a très aimablement accepté de présider cette
thèse. C'est à lui que je dois d'avoir aimé apprendre
les bases de la Réanimation.

Avec tous mes sentiments les plus reconnaissants
et les plus respectueux.

Je dédie cette thèse :

A MON MAITRE OLIVIER MONOD

Chirurgien du Centre Médico-Chirurgical du Val d'Or
à Saint-Cloud.

qui a accepté si aimablement de me confier l'observation princeps qui illustre essentiellement ce travail. Il m'a toujours témoigné la plus grande patience dans son enseignement de la chirurgie thoracique. Il a l'art de savoir se faire aimer de ses élèves pour lesquels il se donne tant de mal.

Avec toute ma gratitude et mes sentiments les plus respectueux.

Je dédie cette thèse :

AU DOCTEUR MAURICE ALMOSNI,

Médecin du Centre Médico-Chirurgical du Val d'Or
à Saint Cloud.

Qui n'a ménagé ni son temps ni sa peine et qui, avec
patience et une extrême gentillesse m'a guidé dans
ce travail. Il m'a constamment aidé, encouragé et
conseillé.

En témoignage de ma très vive reconnaissance.

Je dédie cette thèse :

AU DOCTEUR BERNARD NICOLAS

Médecin Lieutenant Colonel de l'Air

Sous-Directeur du Service de Santé des Armées,

qui grâce à son expérience en matière d'intoxication médicamenteuse dans les territoires d'Outre-Mer m'a donné d'ineestimables conseils et m'a toujours encouragé durant ce travail.

En témoignage de mon profond respect et de mon fidèle dévouement.

Je dédie cette thèse :

AU PROFESSEUR J. SCHNEIDER,

Directeur des Recherches thérapeutiques des Laboratoires
S. P. E. C. I. A. -

qui m'a donné la possibilité de puiser dans ses travaux, toutes les connaissances actuelles dans le domaine expérimental.

AUX DOCTEURS J. DELAMARE ET R. NEDEY.

Médecins du Centre Médico-chirurgical FOCH de
Suresnes.

qui se sont si gentiment mis à ma disposition pour m'aider à mieux comprendre les signes électriques cardiaques si particuliers à ce genre d'intoxication.

Je dédie cette thèse ;

A MES PATRONS,

- Professeur J. BAUMANN
- Professeur R. MERGER
- Docteur M. MORIN
- Docteur E. AZERAD
- Docteur R. CLAISSE

qui ont toujours fait preuve d'énergie et de désinté-
ressement dans l'enseignement qu'ils ont bien vou-
lu me donner.

Je dédie tout particulièrement cette thèse :

AUX DOCTEURS OLIVIER JOUVE ET FRANCOIS NICOLI

qui, durant mes études, m'ont toujours apporté maints encouragements et maintes critiques.

En témoignage de mon fidèle attachement et de mon profond respect.

Toutes les observations d'intoxication aiguë par la chloroquine publiées jusqu'à ce jour font état de leur évolution inéluctable vers la mort quelque soit la thérapeutique mise en oeuvre.

Or, nous avons eu récemment la chance d'avoir à notre disposition une observation très détaillée dont l'évolution a été favorable grace aux manoeuvres thérapeutiques.

OBSERVATION N° 1

Cette observation est la première et la seule jusqu'alors complète. Elle nous a été confiée par M. Olivier MONOD et ses collaborateurs. Un des éléments d'intérêt est l'existence d'un grand nombre de tracés électrocardiographiques qui permettra peut-être de déterminer avec plus de précision le mécanisme exact de la mort chez ces intoxiqués.

L'enfant, L.. Anne-Marie, âgée de 11 ans, arrive le jeudi 24 mars 1960, dans le service à 9 heures 45 précises en état de mort apparente.

Elle avait absorbé per os à 8 heures du matin cinq comprimés de Chloroquine (★) à 0,10 g. (prescription médicale ordonnée pour le traitement d'un toenia), mais elle avait répété cette prise de comprimés toutes les 5 minutes jusqu'à absorption complète du tube, soit 20 comprimés représentant DEUX grammes de produit médicamenteux. La dernière prise de comprimés se situant vers 8 heures 25.

Quelques minutes après elle accuse une amaurose complète avec sensation de vertige et de chute sur le sol avec contractures du type tétanique. Peu après, elle reprend connaissance, mais la perte de la vue persiste toujours.

Le médecin appelé d'urgence décide son transport immédiat en milieu hospitalier, étant donné :

- la persistance de l'amaurose,
- le retour des contractures
- la bradycardie avec gêne respiratoire,
- l'impossibilité de procéder sur place à un lavage d'estomac.

(★) sous forme de sulfate neutre (Nivaquine)

Pendant son transfert en milieu hospitalier, l'enfant perd à nouveau connaissance, présente une dyspnée à type de polypnée et s'effondre cyanosée sur le médecin ; celui-ci arrête sa voiture devant le centre, prend l'enfant par les pieds, tête basse et l'amène directement au bloc opératoire. Il est 9 heures 45 précises.

Une aiguille intra-cardiaque montre :

- l'absence complète de battements cardiaques,
- le sang ne vient pas spontanément à l'extrémité de l'aiguille, mais il faut aspirer pour constater que l'aiguille est bien intra-cardiaque.
- le sang est noir.

Quelques mouvements respiratoires appliqués sur les coupes diaphragmatiques et l'intubation immédiate avec suroxygénation n'améliorent pas la cyanose. Aucun mouvement cardiaque n'est encore perçu.

A 9 heures 54. -

La thoracotomie est décidée.

A 9 heures 55. -

Incision dans le cinquième espace intercostal gauche : sans ouverture du péricarde ; on constate l'arrêt du coeur en diastole : on entreprend le MASSAGE CARDIAQUE.

A 9 heures 58. -

Reprise des battements cardiaques : coeur en arythmie complète. Une minute plus tard, le coeur est bradycardique à 60 en rythme sinusal mais très rapidement, il devient tachycardique et l'E.C.G. montre alors dans les seules dérivations standard des membres : (fig. 1 - A)

- une tachycardie sinusale entre 130 et 150 environ,
 - un espace QR = 0,12
 - une rotation horaire sur l'axe antéro-postérieur, importante
- l'axe de QRS est à $+ 120^\circ$ environ
- un aspect SI - Q3 suggestif d'une rotation horaire sur l'axe longitudinal.
- la durée de QRS est nettement augmentée 12/100 de seconde faisant penser à un bloc de la branche droite que ne permet pas de confirmer les dérivations précordiales qui n'ont pu être pratiquées.
- l'espace QT est impossible à préciser
 - il existe d'autre part une très importante sous-dénivellation de ST en D2 - D3 - VF avec image en miroir en VR.

10 heures 10. -

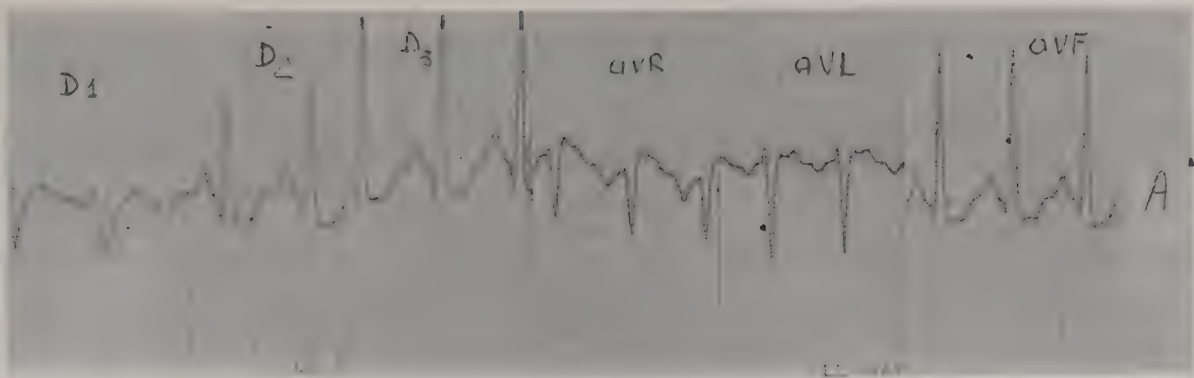
Nouvel arrêt cardiaque : injection immédiate de 1/4 d'ampoule de levophed intra-cardiaque (dans le ventricule gauche) et reprise du MASSAGE CARDIAQUE pendant une minute. Le coeur repart faiblement d'abord de nouveau bradycardique puis tachycardique (130 environ). Un E.C.G. fait immédiatement après ce nouvel arrêt cardiaque ne montre aucune modification par rapport au premier E.C.G. (fig. 1 - B)

- l'axe de QRS est alors à $+ 90^\circ$
- l'onde rapide est normale 8/100 de seconde

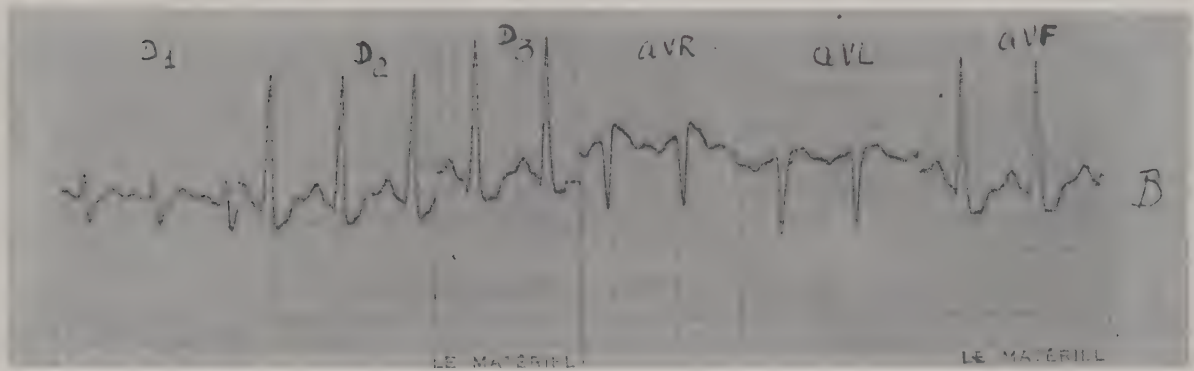
10 heures 12. -

Nouvel E.C.G. qui montre :

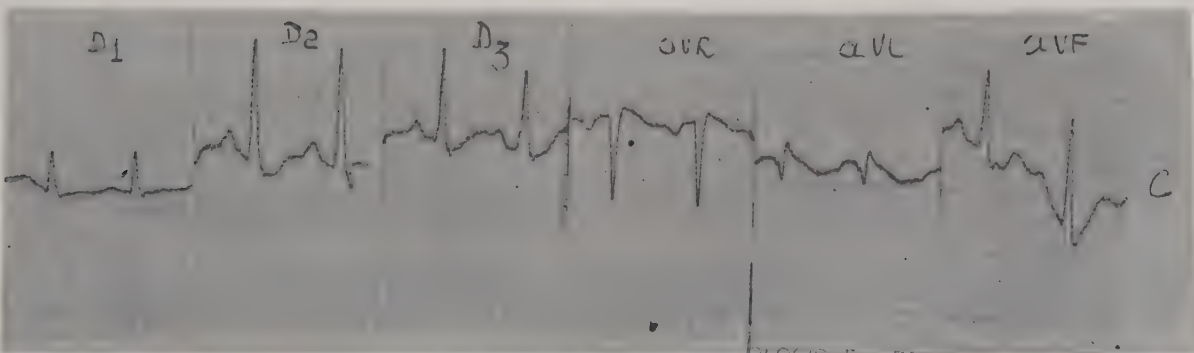
- un axe de QRS à $+ 80^\circ$



Tracé N°1 enregistré à 9 h. 58, soit 3 minutes après reprise des battements cardiaques spontanés.



Tracé N°2 enregistré après le 2^e Arrêt cardiaque



Tracé N° 4 enregistré à 10 h. 14

FIGURE 1

- une très nette diminution de l'altération de la repolarisation mais l'élargissement de QRS semble persister.

10 heures 14. -

Nouvel E.C.G. qui montre : (fig. 1 - C)

- l'axe de QRS a encore tourné vers la gauche : il est maintenant à $+ 60^{\circ}$

- disparition de l'aspect SI - Q3

- mais persistance inchangée de la sous dénivellation de ST et de l'élargissement de QRS.

10 heures 15. -

Reprise d'une ébauche de mouvements respiratoires. Pose d'un cathéter dans la veine saphène droite : perfusion de sérum glucosé hypertonique comprenant :

- une ampoule de Levophed (les 3/4 d'ampoule restant)
- une ampoule de soludécadron (25 mg)
- une ampoule de chlorure de calcium hypertonique.

On note une esquisse de réflexes photomoteurs. Le thorax est maintenu ouvert, le coeur restant protégé par des champs humides et tièdes.

L'E.C.G. montre à cet instant :

- un rythme sinusal à 100 environ,
- un axe de QRS à $+ 60^{\circ}$
- aucun changement par ailleurs.

10 heures 45. -

Le thorax est refermé après la pose de deux drains. La petite malade

présente alors des mouvements désordonnés des bras et un mouvement pendulaire des yeux.

Il faut signaler que la perfusion de sérum glucosé hypertonique est passée dans un temps très bref (1/4 d'heure) temps pendant lequel une sonde vésicale à demeure a ramené 500 cc. d'urines d'abord très concentrées puis beaucoup plus claires : le toxique ne peut y être dosé.

Un lavage d'estomac au cours de la thoracotomie n'avait ramené aucun liquide.

Durant cette période deux E.C.G. ont été pratiqués, ils montrent :

- une réapparition de l'aspect SI - Q3 avec verticalisation discrète de l'axe.
- l'axe de QRS est entre $+ 75^{\circ}$ et $+ 90^{\circ}$
- par ailleurs, le décalage inférieur de ST en D2 - D3 - VF est moins marqué.

Devant la gravité de la situation qui restait celle précédant un arrêt cardiaque, on entre en contact avec Mr le Professeur J. SCHNEIDER, qui nous confirme l'absence d'antidote et nous rappelle que le taux de chloroquine dans le sang atteint son maximum environ six heures après l'absorption.

Dans ces conditions, étant donné que le taux maximum de "chloroquine" serait atteint vers 15 - 16 heures on décide de maintenir l'enfant en salle d'opération sous respiration contrôlée et de procéder à une exsanguino-transfusion au moment précis où le taux sanguin serait à son maximum théorique.

Entre 10 heures 45 et 15 heures, heure de l'exsanguino-transfusion, plusieurs arrêts respiratoires ont été enregistrés. L'E.C.G. pratiqué vers 11 heures 15 montre (fig. 3 a)

- un axe de QRS à $+ 90^{\circ}$
- un rythme à 100 environ
- une atténuation modérée de l'anomalie positionnelle.

A 15 heures. - Exanguino-transfusion : 4 litres de perfusion, les taux de "chloroquine" sont les suivants :

1° - sang prélevé avant l'exsanguino-transfusion :

plasma	4,9 mg par litre
globules	22,2 mg par litre
total	15,5 mg par litre

2° - sang prélevé après l'exsanguino-transfusion :

plasma	2,7 mg par litre
globules	10,1 mg par litre
total	7,7 mg par litre

(Examens pratiqués le 30 mars 1960)

On remarque que depuis 10 heures 45, jusqu'à la fin de l'exsanguino-transfusion, surviennent toutes les 8 minutes environ, des crises TETANIFORMES : opisthotonos, bras contracturés en supination, paupières ouvertes, yeux réversés en mydriase. Ces crises durent une quinzaine de secondes chacune pendant lesquelles l'enfant est de nouveau cyanosée et inquiétante.

A 20 heures. -

Trachéotomie et retour à son lit sous tente à oxygène.

L'E.C.G. montre : (Fig. 2-b)

- un rythme légèrement plus lent voisin encore de 100
- une disparition de la sousdénivellation de ST
- une persistance de SI - Q3
- l'onde ST en dôme évoque des troubles électrolytiques.

Nuit du 24 au 25 mars 1960. -

L'enfant commence à vomir à partir de 22 heures 30 .

Les crises tétaniformes se rapprochent de plus en plus survenant toutes les 8 ou 10 minutes.

A deux heures du matin, apparition de vomissements noirâtres, on met en place une aspiration duodénale qui ramène 300 cc. ce liquide. Les crises décrites plus haut se répètent mais plus espacées survenant de demie en demie heure. La température est à 39°5, le pouls reste accéléré voisin de 120 pulsations par minute , la maxima tensionnelle oscille entre 8 et 9,5.

A trois heures du matin apparaît une bradycardie impressionnante avec ralentissement du rythme respiratoire : on pratique une respiration assistée durant quelques minutes. Une fois le rythme rétabli, l'enfant est laissée de nouveau sous tente à oxygène en respiration spontanée.

Le 25 mars 1960. -

A 10 heures du matin, les crises tétaniformes sont moins nombreuses. Le regard de l'enfant est plus vif ; elle semble reconnaître l'entourage, mais la dyspnée s'accroît : les aspirations bronchiques se font fréquentes mais de moins en moins productives de sécrétions fluides.

Sur le plan biologique le bilan électrolytique est normal :

- chlore	100 meq
- sodium	130 meq
- potassium	4,46 meq
- calcium	96 mg/1

La température est à 38°2 - le pouls à 120 par minute - la tension artérielle se maintient à 10 - 6.

Dans la soirée apparition d'un nouvel accident digestif avec vomissements noirâtres.

Nuit du 25 au 26 mars 1960. -

L'enfant est très agitée jusque vers 2 heures du matin puis elle se calme légèrement.

La température est à 37 ° 7 - le pouls à 100 par minute - la tension artérielle à 11 - 7,5. On recueille 250 cc. d'urine environ.

Le 26 mars dans la matinée. -

L'état respiratoire s'aggrave brutalement : changement à plusieurs reprises des canules de trachéotomie qui sont complètement obstruées par des bouchons ayant la consistance du cérumen ; la dyspnée est de plus en plus inquiétante avec tachyarythmie obligeant dans la soirée à prendre la décision de placer l'enfant sous appareil d'Engström après désobstruction bronchique préalable.

A 20 heures. -

L'enfant est transportée dans le service de réanimation du C.M.C. Foch à Suresnes. Après désobstruction, l'amélioration est considérable

et la petite malade n'est pas mise sous Engström. La connaissance de l'enfant est complète ; cependant de temps en temps elle est prise d'hallucinations et de mouvements incohérents.

Le 28 mars 1960. -

L'enfant est ramenée dans le service. Elle est pratiquement apyrétique, sa tension artérielle se maintient vers 10 - 6, sa diurèse oscille entre un litre et 1,5 litres par jour, le pouls reste accéléré voisin de 100 pulsations par minute.

Du point de vue biologique on a vu que dès le lendemain, de l'exsanguinotransfusion le bilan électrolytique est normal ; la numération et formule sanguine montrent

- 4 500 000 hématies,
- 11 200 leucocytes.

L'urée sanguine est à 0,37 g/l.

La courbe de diurèse n'a jamais cessée d'être favorable et la perfusion constante de sérum glucosé a certainement permis l'élimination d'une importante quantité de "chloroquine" dans les urines : en effet, le 4 avril, elle continuait à éliminer 14,6 mg de "chloroquine base" dans ses urines alors qu'il persistait encore 3,4 mg/l de "chloroquine" dans le sang. Le 20 avril, soit au 27ème jour on trouve encore 4,6 mg/l de "chloroquine" dans les urines, alors que la recherche dans le sang est négative. Enfin, le 20 mai on trouve encore 1,2 mg/l de "chloroquine" dans les urines mais ce chiffre doit être retenu avec toutes réserves car le laboratoire signale qu'il peut s'agir d'une fausse réaction.

Le 19 avril 1960. -

L'enfant a subi un électroencephalogramme à l'Hôpital de Versailles qui

montre une hyperactivité bilatérale des rythmes cérébraux mais sans pointe-onde proprement dite .

Le 24 avril 1960. -

L'enfant quitte le service avec un très léger stepping.

Actuellement. -

L'enfant a été revue en consultation : elle est en excellente santé ; elle ne conserve aucune séquelle : ni respiratoire, ni cardiaque, ni neurologique ni aucun déficit intellectuel.

Ainsi, cette observation est la seule où l'on ait pu obtenir une survie sans sequelles alors que l'enfant avait absorbé une dose importante de "chloroquine".

En effet, les autres observations d'intoxication aiguë par la "chloroquine" se sont terminées par une issue fatale quelle que soit la thérapeutique lorsqu'on avait pu dans les cas heureux la mettre en oeuvre.

Toutefois, un ou deux cas ont eu une évolution favorable mais il semble bien que ce soit spontanément sans aucune intervention thérapeutique.

Cette évolution catastrophique est bien mise en lumière d'une part par les trois observations qui vont suivre dans cet exposé et d'autre part, par les différentes observations publiées jusqu'à ce jour dans la plupart des pays.

OBSERVATION N°2. -

Dans la nuit du 22 au 23 septembre 1961, vers 4 heures du matin, M. B... - âgé de 21 ans - déclare à un de ses amis avec lequel il partageait sa chambre, qu'il a absorbé 100 comprimés de "chloroquine" à 0,10 en vue de calmer un malaise. En fait, lors de l'enquête on s'aperçut qu'il ne restait que 25 comprimés dans la boîte qui en contenait 200.

Le médecin est appelé vers 4 heures 30 et il constate :

- que le malade est inconscient et agité de secousses motrices sans morsure de la langue ni émission d'urines.

- que les mouvement cloniques cessent très rapidement

- que les vomissements apparaissent sans effort et qu'ils ne contiennent que des débris alimentaires

- que brutalement apparaît une APNEE : le pouls devient imprenable, le faciès se cyanose et le malade meurt vers 5 heures du matin soit une heure environ après la prise des comprimés.

L'autopsie révèle :

- un léger spume périnarinaire

- au niveau du crâne : l'absence de fracture : la dure mère se laisse facilement inciser et décoller ; il n'existe aucune collection hématique ou autre sous-duremérienne ou intra-duremérienne ; la surface du cortex est normale ; il n'existe aucune hémorragie ni aucune néoformation au niveau de l'encephale.

- au niveau du thorax : les cavités pleurales sont libres de tout épanchement ; il n'existe pas d'adhérences pleuro-pariétales ; l'aspect du poumon est nettement congestif dans sa partie supérieure et l'on ne relève

aucun processus suppuratif ou exsudatif ; les bronches et les artères pulmonaires sont libres. Le coeur et le péricarde sont normaux.

- au niveau de l'abdomen : l'estomac n'est pas distendu contenant 100 cc de débris alimentaires baignant dans du suc gastrique noirâtre où l'on ne retrouve aucun comprimé entier ou délité ; le foie, la rate, le pancréas, les reins sont macroscopiquement normaux ; la ponction post-mortem de la vessie ramène 100 cc d'urines claires dans lesquelles on ne retrouve ni sucre ni acétone ni albumine.

L'examen toxicologique :

- les urines : jaunes claires légèrement troubles, d'odeur putride, de ph 6,5 et d'un poids de 33 g.

- le liquide gastrique : de couleur brun foncé avec des particules brunes et blanches en suspension d'odeur acide très prononcée, de ph 3 et d'un poids de 84 g.

L'expertise est menée en deux temps :

- a) - essais préliminaires de caractérisation
- b) - analyse spéciale de chaque échantillon en vue du dosage éventuel du toxique.

A - Essais préliminaires. -

Les commémoratifs faisant état d'une absorption massive de "chloroquine" une tentative d'identification de cette substance a été menée dans les deux échantillons ; la technique adoptée a été la même dans les deux cas :

- a) - prise d'essai est soumise à une extraction par l'éther en milieu alcalin. Après purification par la soude, l'éther est traité par l'acide

sulfurique dilué et :

b) - différents essais sont effectués sur la solution aqueuse acide :

- examen en lumière ultra-violette : une fluorescence verte apparaît
- action du réactif de Tanret : il se forme un précipité abondant
- essai de la réaction de Meyer : il se développe une coloration rose.

Ces essais permettent d'affirmer la présence de "chloroquine" dans les deux échantillons.

B - Analyses spéciales. -

a) - les urines :

Une prise d'essai de 20 g présente une teneur de 22 mg de nivaquine base ; la totalité de l'échantillon renferme donc 37 mg soit une teneur de 1,13 g/kg d'urines.

b) - le liquide gastrique :

6 ml contiennent 1 mg de chloroquine en conséquence la totalité de l'échantillon renferme 1,40 g de chloroquine ou 1,91 de nivaquine base.

En tenant compte de ces seuls résultats, il a été possible de n'évaluer que très approximativement la quantité totale de chloroquine ingérée. Au moment de la mort une fraction importante se trouvait dans l'intestin tandis qu'une partie était passée dans le sang et les viscères puisque l'urine en contenait déjà.

En se référant à une formule établie par Pille et ses collaborateurs qui avaient trouvé, au cours d'une intoxication aiguë les doses suivantes :

- 1,20 g/kg de chloroquine dans l'échantillon moyen des viscères pour

- 0,78 g/kg de chloroquine dans les urines,
- par extrapolation, la teneur moyenne a pu être estimée à 1,72 g/kg.

Bourrélius et Le Breton ont déterminé la teneur moyenne des viscères soit 0,36 g/kg pour une absorption de 1,50 g de chloroquine (6).

En prenant cette relation à titre de référence, il faudrait admettre que dans le cas présent le sujet a absorbé 7,16 g de "chloroquine".

Ainsi en ajoutant les 1,91 g retrouvés dans le liquide gastrique, on arriverait au chiffre total de 9,07 g de "chloroquine". La mort étant survenue dans un délai d'une heure, permet d'accepter la réalité d'un tel chiffre d'autant qu'il semble correspondre à peu près aux dires du malade.

L'examen anatomo-pathologique :

- a) - les poumons : présentent des lésions d'alvéolite oédémateuse marquée,
- b) - le foie : présente des lésions très discrètes : tendance à la dislocation des travées par congestion des sinusoides.
- c) - les reins : présentent :
 - une congestion des glomérules
 - au niveau des tubes :
 - une nécrose acidophile des cellules sécrétrices
 - un oedème et des hémorragies au niveau du tissu intersticiel.

En définitive, il s'agit d'une tubulo-néphrite discrète.

OBSERVATION N°3. -

Aux dires de la famille, le jeune X..., âgé de 30 ans environ, qui avait l'habitude de prendre une dose quotidienne de "chloroquine" relativement forte (environ 6 comprimés par jour), aurait absorbé une quantité importante de ce produit (sans que l'on en ait une certitude absolue, mais l'examen toxicologique viendra affirmer le diagnostic), dans la matinée du 21 mai 1960.

Quelques heures après, se plaignant d'un malaise général, le jeune X... s'alite sans prendre son repas de midi. Vers 13 heures 30, un Praticien est appelé d'urgence à son chevet et il émet alors l'hypothèse d'une intoxication et fait transporter d'urgence le malade à l'hôpital.

Mais très rapidement, le malade présente un collapsus qui s'aggrave progressivement et il meurt avant d'arriver dans un service hospitalier.

L'examen externe du cadavre :

il s'agit d'un sujet de 30 ans environ présentant une cyanose discrète du visage et des lèvres en particulier. Il n'existe aucune trace de rejet alimentaire ni aucun écoulement sereux ou hématique peri-orificiel.

L'autopsie :

- le crane et l'encephale sont normaux
 - les cavités pleurales sont libres ; l'aspect et la consistance du poumon sont normaux ; à la section du poumon les bronches sont libres
 - à la section du péricarde on ne relève aucun épanchement
- le coeur est de taille et de coloration normales; l'aorte est souple non

athéromateuse, les orifices coronaires sont perméables ; il n'existe aucune anomalie valvulaire ni aucun caillot en voie de fibrose.

- le foie et la rate sont de volume et de consistance normaux.

- l'estomac n'est pas distendu ; après incision le long de la petite courbure, on explore son contenu : il n'existe pas de débris alimentaires reconnaissables mais 300 cc de liquide gastrique noirâtre où il est impossible de mettre en évidence des comprimés entiers ou délités.

- les reins sont macroscopiquement normaux ; la ponction de la vessie permet de recueillir 300 cc d'urines claires.

L'examen anatomo-pathologique :

- le foie et les reins sont normaux ; on ne note aucune altération

L'examen toxicologique :

- les prélèvements toxicologiques effectués sur le liquide gastrique et le contenu vésical ont décelé la présence de "chloroquine" à la concentration relativement très importante de 0,82 g par litre d'urine.

- la conclusion de l'enquête fut qu'en l'absence de toute autre donnée anatomo-pathologique et toxicologique (la recherche d'autres toxiques tels que barbituriques, arsenicaux ayant été négative) le décès devait bien être rapporté à une intoxication aiguë à la "chloroquine" d'autant que l'on peut estimer la dose ingérée à plusieurs grammes. En effet, si on se réfère à l'observation précédente où pour une absorption de 7,16 g on décelait une teneur des urines voisine de 1,13g/kg, étant donné que dans le cas présent la teneur des urines est de 0,82 g/l on peut estimer la dose ingérée à 5,33 g environ.

OBSERVATION N°4. -

Observation de Mrs GASPARD F., LEVIGUELOUX G., et BENTZ M.(1) (19)

Il s'agit sans doute d'une tentative d'avortement à l'aide de la "chloroquine" chez une Européenne. Cet accident est survenu en Haute-Volta au cours de l'année 1961 ; la dose ingérée a été estimée à environ 35 comprimés à 0,10, soit 3,5 g.

Le tableau clinique présentait des signes très particuliers :

- impossibilité de parler par spasme laryngé et trismus ; la personne a les yeux hagards et porte sans cesse la main à sa gorge. Il a été impossible de lui faire un tubage à son arrivée à l'hôpital alors qu'elle était déjà inconsciente.

- expression par geste : il n'y avait pas de contractures au début. Elles n'apparaissent que peu de temps avant la mort sous forme d'une hypertonie plastique.

- vomissements qui débutèrent environ 1 heure après l'ingestion.

- parallèlement s'installe un collapsus cardio-vasculaire qui s'accroît rapidement avec assourdissement des bruits du cœur, pouls filant rapide, peu perceptible avec dyspnée et cyanose.

- l'évolution a été très rapidement fatale dans un délai de 2 à 3 heures au maximum.

L'autopsie révèle :

(1) - Nous prions ces auteurs de bien vouloir trouver ici l'expression de nos très vifs remerciements pour l'aide qu'ils nous ont apportée dans cette étude. -

- une congestion des organes digestifs
- une vessie vide
- un arrêt du coeur en diastole

L'examen toxicologique :

Il porte sur les vomissements, le foie, la rate, les poumons, le coeur, le cerveau, le rein, l'intestin et le sang du coeur qui fait très particulier était partiellement hémolysé au moment de la mort.

Pour éliminer la possibilité d'un autre toxique du même groupe, les auteurs ont pratiqué une expérimentation physiologique sur la souris. Un premier lot, témoin, reçoit des quantités connues de chloroquine, le second lot reçoit des quantités connues d'extrait d'organes. Les quantités injectées correspondaient à des doses comprises entre 50 et 1 500 gammas par souris.

Si, jusqu'à 100 gammas aucun accident ne se manifeste, par contre, au-delà, de 200 gammas les souris présentent des troubles : prostration, dyspnée, crises d'étouffement, qui s'installent dès le premier quart d'heure et durent plus ou moins longtemps selon la dose. A très hautes doses les souris présentent une paralysie de l'arrière train par atonie musculaire.

Les résultats de l'expertise toxicologique ont été les suivantes :

échantillon moyen	106 mg/kg de viscères
sang du coeur	23 mg
estomac	52 mg
foie	45 mg

poumon - coeur	27 mg
cerveau	9 mg
RATE	<u>586</u> mg
reins	indosable.

Commentant cette observation, les auteurs sont frappés par plusieurs particularités :

- d'une part, l'absence de toxique dans le rein et l'absence d'urines dans la vessie leur fait évoquer un blocage renal par un mécanisme autre que celui de la présence du toxique in situ.

- d'autre part, le taux élevé de la rate leur permet de confirmer la sélectivité de la fixation de ce toxique pour le système réticulo-endothélial ou les constituants de l'hématie d'autant que l'hémolyse partielle du sang du coeur semble le confirmer.

D'ores et déjà, après ces quatre premières observations on peut faire les constatations suivantes :

- Dans les trois dernières observations, l'absorption a dépassé 3,50 grammes en moyenne : en effet, les doses ont été approximativement de neuf, cinq et trois grammes cinquante. Ces trois doses ont eu chacune un effet foudroyant puisque la survie n'a guère dépassé deux heures. Dans la première observation l'enfant n'a absorbé que deux grammes et l'évolution aurait été irrémédiablement mortelle si l'on n'avait eu la possibilité de pratiquer dans des délais extrêmement brefs une réuscitation cardiaque et une assistance respiratoire afin de pouvoir attendre le moment idéal de l'exsanguino-transfusion.

- La première observation est la plus intéressante car elle a permis de faire quelques examens biologiques et surtout de pratiquer des électrocardiogrammes en série mettant en relief un certain nombre de modifications du tracé électrique. Nous verrons ultérieurement ce qu'il convient de penser tant de leur nature que de leur étiologie et quelle peut être leur interprétation.

- Enfin, dans cette même observation on doit noter la guérison sans aucune séquelle alors que si l'on suit exactement son minutage très précis, le massage cardiaque n'a été entrepris que NEUF MINUTES après le diagnostic de l'arrêt cardiaque. Il est possible que quelques rares mouvements cardiaques très espacés et inaudibles, de même que la bascule de l'enfant aient favorisé pendant un certain temps une circulation suffisante pour assurer l'oxygénation des centres vitaux supérieurs.

PRINCIPALES OBSERVATIONS PUBLIEES ANTERIEUREMENT.

OBSERVATION "A" -

MM. J. Bourrelier et R. Le Breton (6) ont signalé un cas d'intoxication aiguë chez un sujet jeune âgé de 24 ans : la quantité ingérée ne pût être précisée. Après l'apparition d'une dyspnée, de troubles visuels et d'une hypotension s'installa un coma avec mouvements convulsifs et au cours d'une crise convulsive le malade entra en apnée et mourût. L'examen anatomo-pathologique ne montra qu'un léger oedème pulmonaire et un état congestif du foie et des reins.

OBSERVATION "B" -

MM. G. Pille, J. Labégorre, J. Lambourg et P. Lunven rapportent un cas d'expertise judiciaire d'intoxication à la chloroquine ; la dose non précisée au départ a pu être évaluée secondairement à 7 grammes grâce aux recherches toxicologiques post mortem. Le malade agité éprouve rapidement de la difficulté à parler puis sa respiration devient irrégulière tandis

qu'un tismus s'installe rapidement. Puis des vomissements apparaissent lors d'une tentative d'absorption de liquide. Une heure après le début des troubles, le sujet meurt. Le taux sanguin de chloroquine est de 180 mg par litre. L'examen anatomo-pathologique révèle l'existence d'une congestion pulmonaire, d'une cyanose discrète et d'une dilatation vasculaire avec purpura au niveau de la muqueuse gastrique - (33)

OBSERVATION "C" -

MM. H. Ollivier, F. Robert, G. Helvadjian et Melle J. Quicke (32) rapportent un cas d'empoisonnement mortel par la chloroquine : les auteurs évaluent environ à 20 comprimés à 0,10 la dose ingérée par cet homme de 37 ans, ancien paludéen colonial. Le médecin appelé d'urgence trouve le sujet dans le coma et le décès survient malgré la thérapeutique d'urgence mise en œuvre. L'autopsie montrait uniquement des signes de congestion banale et des de collapsus cardiaque.

OBSERVATION "D" -

MM. M. Muller, P. Muller, et Boucq rappellent (31) une observation de 1957 ; un jeune homme de 23 ans absorbe une quantité importante de chloroquine sans que l'on puisse exactement la préciser. Ce sujet a présenté très rapidement une dyspnée intense suivie de vomissements très abondante puis la mort survient une demie heure avant l'arrivée du médecin.

L'examen anatomique montrait un oedème pulmonaire, une muqueuse gastrique de couleur "lie de vin" avec un oedème important. Les reins, le foie, la rate étaient normaux, De plus il existait un oedème cerebral diffus avec piqueté congestif d'aspect hémorragique de toute la substance cérébrale.

OBSERVATION "E" -

MM. J. N. Bellevaux et Fr. Wenderick (22) rapportent l'observation en 1958 d'une jeune fille de 22 ans qui prit dans un but de suicide 2,6 grammes de chloroquine : la mort fut précédée d'une perte de connaissance rapide avec collapsus cardio-vasculaire, respiration de Cheynes Stokes, abolition des reflexes osteo-tendineux et contractions des extrémités. Les auteurs soulignent le caractère particulièrement suraigu de cette intoxication où la mort survint à peine deux heures après l'ingestion du produit.

OBSERVATION "F" -

MM. H. M. Cann et H. L. Verhulst (8) rapportèrent en 1961, quatre observations détaillées d'intoxication accidentelle par la chloroquine. Trois de ces quatre enfants sont morts dans de brefs délais (environ 2heures 1/2) après des convulsions, une apnée une hypotension et un arrêt cardiaque, en dépit des tentatives thérapeutiques : lavage gastrique et massage cardiaque dans deux cas.

OBSERVATION "G" -

MM. J. Larribaud, P. Colonna, M. Chevrel et collaborateurs (28) ont rapporté en novembre 1961 deux cas d'intoxication à la nivaquine qu'ils avaient absorbés en Algérie.

Dans le premier cas :

Après une ingestion d'une forte quantité d'alcool un jeune homme de 21 ans absorbe dans un but de suicide une quantité de chloroquine estimée par son entourage entre 50 et 80 comprimés à 0,10.

Une demie heure plus tard, il est dans le coma avec encombrement de l'oro-pharynx, hypothermie, hypotension artérielle avec pincement de la différentielle, une légère tachycardie. Une injection d'apomorphine provoque le vomissement mais on ne retrouve pas de comprimés. Seul un traitement symptomatique est entrepris ; cinq heures après le début, la tension artérielle remonte, six heures après, on note une reprise progressive de la conscience.

Une heure plus tard il présente brutalement une crise d'épilepsie généralisée sans signe de localisation, sans modifications du fond d'oeil enfin, l'E. E. G. est normal. La guérison s'est faite sans séquelle.

Dans le second cas :

Il s'agissait d'un jeune homme de 20 ans environ qui fût trouvé mort après avoir absorbé environ 20 comprimés de nivaquine à 0,300 g mais seul, l'examen toxicologique en retrouvant de la chloroquine dans le sang et dans le contenu stomacal permit d'affirmer le diagnostic.

Le corps présentait des traces de vomissements et d'hémorragies au niveau des orifices naturels surtout au niveau du nez ainsi qu'une cyanose intense de la face, de la région cervicale et de la partie supérieure du thorax.

L'examen macroscopique des viscères n'apporta rien de particulier et l'examen anatomo-pathologique, difficile à interpréter en raison de l'importance des phénomènes cadavériques permit de relever :

- de très importantes lésions d'alvéolite oedémateuse au niveau des poumons.

- une nécrose massive des tubes sécréteurs et excréteurs ainsi que des glomérules avec un important oedème du tissu interstitiel au niveau des reins.

- une muqueuse gastrique méconnaissable.

La chloroquine est en principe remarquablement tolérée mais au delà de certaines doses sa toxicité devient telle qu'il semblait impensable d'espérer une survie sans sequelles jusqu'à ce jour.

Cette tolérance remarquable vis à vis de la chloroquine et de ses différentes préparations est reconnue par la majorité des auteurs ; en effet elle permet des erreurs thérapeutiques importantes qui sont sans conséquence (13) et de plus elle permet d'entreprendre des traitements d'attaque du paludisme à des doses très élevées.

Médication préférée des auteurs de langue française dans le traitement du paludisme, la chloroquine a vu ces dernières années ses indications s'étendre à d'autres affections et ses applications dépassent donc actuellement largement le cadre du paludisme.

Sa toxicité est très faible. Pourtant son administration prolongée entraîne parfois des signes d'intolérance mais qui le plus souvent n'obligent pas à suspendre le traitement si ce n'est lors des accidents oculaires. D'autre part, l'injection intra-musculaire de chloroquine n'est pas sans danger chez l'enfant où elle peut entraîner un état de choc avec collapsus, aussi son administration par cette voie est-elle déconseillée chez lui.

Chez l'adulte les doses toxiques sont difficiles à préciser mais il semble qu'elles doivent dépasser par os plusieurs grammes en une seule prise.

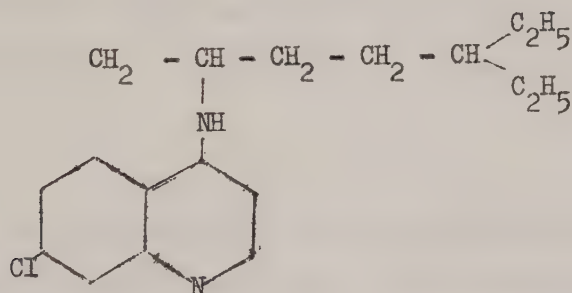
Son absorption soit dans un but de suicide, soit dans un but abortif soit par accident, entraîne la mort dans des délais très brefs, laissant ainsi un temps très court pour tenter d'éviter l'issue fatale. D'autre part,

à la lumière de la première observation, l'intoxication aiguë pose un problème de réanimation cardio-respiratoire tel qu'il semble impossible d'obtenir une guérison en dehors de tout centre spécialisé.

Il n'existe aucune médication antidote, et c'est la raison pour laquelle on éprouve tant de difficultés dans les prescriptions thérapeutiques qui se trouvent réduites à être purement symptomatiques. De plus le mécanisme d'action du toxique est mal connu, ce qui accroît encore les difficultés thérapeutiques. L'étude des propriétés chimiques biologiques de la chloroquine ainsi que des résultats des toutes dernières expérimentations animales et ceux des données des différentes observations cliniques (en particulier de l'observation N° 1) ne permettent guère que d'émettre quelques hypothèses.

ETUDE CHIMIQUE

Utilisé sous forme de sulfate neutre, cet agent médicamenteux est le (diéthylaminopentyl) - amino4 - chloro 7 - quinoléine.



Il se présente sous forme d'une poudre blanche inodore de goût amer, très soluble dans l'eau, dans l'alcool méthylique, dans le glycol et dans l'acide acétique.

Son point de fusion est : 207 - 208

Son Ph en solution aqueuse à 10 % est de 5 (34)

REPARTITION DANS L'ORGANISME ET METABOLISME.

De structure comparable à la quinacrine, la chloroquine se comporte dans l'organisme de manière homologue (37) : elle est presque complètement absorbée par les voies gastro-intestinales mais plus rapidement que la quinacrine. Elle entraîne très rapidement des concentrations plasmatiques élevées.

Une notable partie du produit se fixe sur les organes et les tissus proportionnellement à la dose utilisée. Sa localisation élective se fait au niveau du foie, de la rate, des reins, des poumons et des leucocytes alors que la concentration du cerveau et de la moelle épinière reste très faible (30)

Ce produit s'élimine lentement dans les urines (10 à 25 % de la dose journalière). Une très faible quantité est retrouvée dans les selles. L'élimination par le lait est très faible et insuffisante pour la protection du nourrisson. A ce propos il faut noter que ce produit s'élimine en plus grande quantité dans les urines lorsque l'on acidifie celles-ci.

L'étude de la répartition du produit sur un lot de rats montre que pour une concentration plasmatique de I on note les concentrations suivantes :

- hématies :	1,9
- cerveau	31
- muscle	41
- coeur	150
- foie	420
- poumon	640
- rein	670

(37)

Ces 4 derniers tissus semblent donc fixer le produit avec une particulière élection.

METHODE DE DOSAGE ET D'IDENTIFICATION.

1 - TECHNIQUE . -

Dans les urines l'identification et le dosage peuvent s'effectuer par deux méthodes :

a) - précipitation sous forme de molybdate ; dosage du molybdate obtenu par la réaction colorée qu'il donne avec le sulfocyanure de potassium en présence de chlorure stanneux.

b) - réaction dite de "Meyer" après réduction : elle consiste en une réduction par l'hydrogène naissant suivie d'une oxydation par le bichromate de potassium entraînant avec la chloroquine une coloration rouge groseille. Cette technique est très spécifique.

Dans le sang on utilise la méthode au molybdate ainsi que l'action du réactif de Tanret qui entraîne un précipité : cette dernière réaction est très sensible et permet de caractériser des doses de l'ordre de 1 milligramme par litre - (34).

Enfin Bourrelier et Le Breton (6) ainsi que Ollivier et ses collaborateurs (31) insistent actuellement sur l'intérêt pratique de la caractérisation et du dosage du produit par la méthode polarographique qu'ils ont utilisée pour l'étude des viscères séparés alors que la chimie est inopérante.

2 - RESULTATS. -

Après ingestion unique de 0,30 g de chloroquine, la concentration sanguine maximale est atteinte vers la sixième heure (20), puis on constate qu'elle diminue très lentement et ne disparaît que vers la 48ème heure.

L'élimination urinaire est très lente et faible : on retrouve encore de très faibles quantités dans les urines au bout de 7 jours. L'élimination totale en 7 jours ne représente que 26 % de la dose totale ingérée.

Lors des traitements par cure de six jours on observe une concentration sanguine croissante atteignant 0,40 mg/l le 2ème jour puis son niveau maximal le 7ème jour soit 0,60 mg/l environ. - (34)

TOLERANCE

La chloroquine est un produit remarquablement bien toléré chez l'homme.

Elle n'entraîne aucune douleur gastrique ; ainsi aucune précaution spéciale ne doit être prise pour son administration. Elle peut être administrée à n'importe quel moment de la journée même à jeun.

Cette tolérance remarquable de la muqueuse gastrique est telle que l'on peut administrer des doses très supérieures aux doses thérapeutiques usuelles sans observer aucun trouble. Elle peut même être administrée chez les malades porteurs d'ulcus gastro-duodenal - (13)

Quelques auteurs signalent la possibilité d'accidents d'ailleurs rares.

a) -Loeb - (29) - avec des doses doubles des doses thérapeutiques usuelles a observé des céphalées, des vertiges légers, quelques

troubles gastro-intestinaux, des cas de prurit localisé essentiellement à la paume des mains et à la plante des pieds mais aussi un cas de prurit généralisé et des troubles visuels. Toutes ces manifestations furent transitoires ne durant guère plus de deux jours.

b) - Par ailleurs, lors des traitements de longue durée on a pu observer des manifestations d'intolérance amenant parfois à suspendre le traitement. Aussi, est-ce pour cette raison que nombre d'auteurs préfèrent d'autres sels de chloroquine au sulfate neutre, ceux-ci semblant mieux tolérés.

Ces manifestations d'intolérance sont représentées essentiellement par des troubles visuels : baisse de l'acuité visuelle qui serait en rapport avec des troubles vasculaires, lesquels entraîneraient un rétrécissement du calibre des artères rétiniennes et des remaniements importants des régions maculaires. - (1)

En fait, l'étude du sulfate neutre de chloroquine sur de grands ensembles n'a permis de constater que de très rares signes d'intolérance, confirmant ainsi la remarquable tolérance du produit.

TOXICITE.

1° - Chez l'animal. -a) - Toxicité aiguë.

La dose lethale 50 après administration unique est en milligrammes par kg de poids (34) :

chez la souris :

- voie intra-veineuse	40
- voie sous-cutanée	150
- voie per os	400

chez le lapin :

- voie intra veineuse	8
- voie sous-cutanée	75 à 100

Aux doses subtoxiques de chloroquine les souris sont hyperexcitables et elles meurent aux doses toxiques au cours de violentes crises convulsives (16).

Cambardella et ses collaborateurs ont montré, chez le lapin, que :

a) - une injection de 0,09 g de chloroquine base entraîne la mort 15 minutes après l'injection.

b) - des injections de 0,5 ml de chloroquine base à 10 minutes d'intervalle entraîne chez les animaux en expérience :

- une mydriase
- des contractures musculaires vers la 5^e injection
- la mort survenant 5 minutes plus tard. (13).

b) - Toxicité chronique -

L'étude entreprise chez le chien est particulièrement intéressante, car cet animal supporte très mal l'administration de chloroquine; il présente en effet des troubles qui entraînent la mort dans des délais plus ou moins brefs même pour des doses très faibles, mais ces délais permettent de faire une étude clinique et biologique approfondie avant que ne survienne la mort.

Le produit a été administré per os en glutubes aux doses journalières de 6,25 et 12,5 mg/kg p.o. - 2 chiens par dose (soit 1/48^e et 1/24^e de la D.L. -50 aiguë par kg p.o. souris). Le traitement a été poursuivi pendant un mois, les examens biologiques habituels ont été effectués avant le traitement puis après 15 jours et un mois de traitement. - (16)

Sur le plan clinique :

- seul un des chiens traités à faible dose a survécu, en effet le second animal soumis à la même dose est mort le 30^e jour du traitement au cours de violentes crises convulsives alors que son aspect et son comportement avait été normal jusqu'à cette date.

- Les 2 chiens soumis à la forte posologie sont morts respectivement le 4^e et le 10^e jour du traitement. Chez ce dernier on a observé dès le 2^e jour du traitement des troubles neuro-musculaires (tremblements, mouvements anormaux, incoordination motrice) et quelques brèves crises convulsives puis au bout de quelques jours s'est installé un état anorexique avec prostration et l'animal est mort dans un état de profonde torpeur.

Sur le plan hématologique::

- seuls les chiens traités à faible dose ont pu être suivis. Les oscillations du chiffre des erythrocytes et des leucocytes n'ont à aucun moment dépassé les limites des variations spontanées observées chez le chien. On a noté aucune modification de la moelle osseuse. D'autre part la coagulation sanguine et le temps de saignement sont restés normaux chez les deux chiens.

Les examens biologiques :

- seuls les deux chiens traités à la faible dose ont pu être suivis du point de vue biologique. Les auteurs (16) signalent : (1)

a) - chez le chien mort au 30ème jour :

une très légère élévation transitoire de l'urée sanguine au-dessus de la normale après 15 jours de traitement. Après un mois on remarque la présence de traces de glucose et des pigments biliaires dans les urines. A l'electrophorèse du sérum on note une diminution des albumines et une augmentation des beta-globulines avec un rapport SA/SG légèrement inférieur à la normale.

b) - chez le chien ayant survécu -

on remarque une très légère albuminurie, des traces de glucose, la présence de pigments et de sels biliaires dans les urines après le quinzième jour du traitement. On note de plus une urobilinurie de carac-

(1) - qu'ils trouvent ici l'expression de nos vifs remerciements pour l'aide qu'ils nous ont apportée dans cette étude.

tère très transitoire à partir du 15ème jour. A l'électrophorèse on note qu'il existe également une diminution du rapport SA/SG durant toute la durée de l'expérience.

Les auteurs concluent en estimant que la présence de sels biliaires dans les urines et l'urobiline peuvent être le signe d'une très légère altération hépatique.

Sur le plan anatomopathologique :

- Chez les animaux traités à forte dose, l'examen histologique a révélé une congestion intense en particulier du foie, des reins, de la rate, et surtout des surrénales (zones fasciculée et réticulée du cortex).

La chloroquine n'a pas provoqué l'apparition de granulations basophiles dans certains types de cellules telles que leucocytes, cellules de Kupfer du foie, et cellules rénales. Par contre l'examen en lumière ultraviolette a montré la présence de granulations plus ou moins fines d'une fluorescence gris jaunâtre, très brillantes dans certaines cellules de Kupfer et dans le cytoplasme apical des cellules des tubes contournés distaux.

L'étude de la toxicité chronique a également été entreprise chez le lapin : l'administration quotidienne de 1/5 de la dose toxique pendant 10 jours entraîne une légère atteinte rénale (légère albuminurie) ; de même avec le 1/10 et le 1/50 de la dose toxique on enregistre également une albuminurie discrète.

2° - Chez l'homme.

a) - Toxicité chronique -

Au cours de certains traitements on a pu observer parfois :

- des vomissements,
- des céphalées
- des épistaxis
- des contractures musculaires

D'autre part, au cours du traitement de certains abcès amibiens - (38) - du foie, en Egypte, on a signalé que pour une posologie de 0,3 g par jour pendant 12 à 19 jours, si dans la majorité des cas aucun signe toxique ne s'est manifesté, par contre dans 8 cas on a noté une chute de la tension artérielle sans trouble cardiaque.

b) - Toxicité aiguë -

Les cas d'intoxication aiguë avec le sulfate neutre de chloroquine sont heureusement fort rares car leur évolution est le plus souvent fatale avant que tout acte thérapeutique ait pu être tenté.

Néanmoins, les cas semblent s'être multipliés ces dernières années surtout outre-mer, mais aussi en Europe. Cette augmentation du nombre des cas d'intoxication aiguë semble être en rapport avec plusieurs facteurs favorisants :

- tout d'abord la grande diffusion du paludisme qui amène les malades à posséder des réserves du produit dans un but préventif,

- en second lieu, l'activité de la chloroquine s'est étendue récemment à d'autres affections, augmentant là encore la diffusion du produit médicamenteux.

- surtout la relative facilité avec laquelle les malades peuvent se procurer ce médicament. C'est ainsi que nombre de ces malades peuvent se constituer des réserves par trop importantes.

On peut schématiser ces cas d'intoxications en trois types :

- d'une part, les intoxications accidentelles dues à des erreurs de posologie, à des substitutions médicamenteuses,

- d'autre part, les intoxications dans un but de suicide et l'on sait que la réputation de ce produit est bien établie surtout outre-mer.

- enfin, produit voisin de la quinine, certaines femmes croient encore à ses vertus abortives ..

Des quatre observations présentées, une seule est purement accidentelle, deux autres sont en rapport avec des désirs de suicide, enfin la dernière fait état d'une tentative d'avortement.

Parmi ces quatre observations, le cas de l'enfant accidentel s'est produit en France, les trois autres cas ont été décrits outre-mer.

De ces quatre cas, seul celui de l'enfant a eu une évolution favorable grâce à la proximité d'un centre chirurgical possédant tous les moyens d'une réanimation cardio-respiratoire où l'on put pratiquer une réuscitation cardiaque immédiate et pratiquer une exsanguino-transfusion dans des délais rapides.

TABLEAU CLINIQUE DE L'INTOXICATION.

Comme Larribaud et ses collaborateurs le rapportent, on peut dire que ce tableau clinique est assez univoque dans son ensemble - (28) - Il est dominé par l'extrême brutalité d'apparition des symptômes de l'intoxication et son évolution foudroyante. Dans tous les cas, l'issue fatale survient dans des délais extrêmement brefs. Ces délais qui ne semblent liés ni à la dose ni à l'âge de l'intéressé n'excèdent pas en général 2 à 3 heures.

Les signes cliniques sont essentiellement d'ordre nerveux, cardio-respiratoires, urinaires et digestifs. Les signes nerveux et cardio-respiratoires passent très rapidement au premier plan du tableau clinique.

LES TROUBLES VISUELS. -

Le coma apparaît en général très rapidement mais souvent précédé de troubles visuels. Leur absence dans les descriptions cliniques n'est que le fait d'une évolution trop rapide, le malade étant le plus souvent dans le coma lorsqu'on est amené à l'examiner.

Néanmoins, Bourrelier et Le Breton - (6) - signalent leur existence sans les décrire au cours de leur observation.

L'enfant - (observation N°1) - décrit particulièrement bien ses troubles visuels : sa vision devint tout d'abord trouble et floue, puis s'installa une diplopie qui fut très rapidement suivie de l'apparition de plages colorées où dominait le vert, enfin l'amaurose apparut tandis que l'enfant semblait progressivement dans le coma.

Ces troubles semblent régressifs spontanément lorsque l'intoxication elle-même évolue favorablement. En effet, dès la reprise de la conscience l'amaurose semble avoir disparu. Dans l'observation N°1 et le 1er cas de l'observation "G" - (28) - l'examen du fond oeil est normal . . . lorsque le malade est sorti du coma. D'autre part, il n'a pas été noté de troubles du champ visuel dans l'observation N°1.

Ces troubles semblent être en rapport avec des troubles vasculaires.

En effet, Mrs L. Derobert et A. Hadengue s'appuyant sur la similitude clinique et pharmacodynamique de la chloroquine et de la quinine les décrivent à propos d'une intoxication avec la quinine :

- l'examen du F.O. permet de mettre en évidence deux faits importants :

- la paleur de la papille
- le rétrécissement filiforme des vaisseaux rétiniens

dont la constatation peut se faire fort précocément dans la journée même de l'absorption du produit nocif.

- la cécité peut durer plus ou moins longtemps mais il semble très rare qu'elle soit définitive. Par contre, les troubles du champ visuel

et les anomalies du F.O. peuvent durer plus longtemps. Des séquelles telles que l'héméralopie et des troubles du sens chromatique peuvent s'observer."

Les auteurs - (15) - expliquent ces troubles non seulement par des lésions des cellules nerveuses rétiniennes qui seraient déterminées par contact direct du produit nocif mais aussi et surtout par l'existence d'un spasme des vaisseaux rétiniens, des vaisseaux du nerf optique et de la membrane choroïde dont l'origine serait en rapport avec une action du produit sur les fibres musculaires lisses des parois vasculaires qui entraînerait une ischémie et un trouble nutritionnel. En appui de cette conception les auteurs rappellent l'efficacité des injections intra-musculaires d'acetyl-choline et de l'injection retrobulbaire d'atropine qui, agissant en sens inverse ont permis de venir à bout, même à retardement, de ces troubles visuels.

D'autre part, les troubles visuels ne sont pas rares, dans les traitements prolongés avec la chloroquine :

Mrs Joulia, Bessière et collaborateurs rapportent l'observation suivante : - (26) - :

- chez une femme traitée pour un lupus érythémateux du visage évoluant depuis 20 ans s'installe une baisse de l'acuité visuelle, or cette malade reçoit trois comprimés de chloroquine par jour depuis 5 ans. L'acuité visuelle est réduite des deux cotés les réflexes photomoteurs sont présents mais faibles, l'examen du F.O. révèle :

- une papille bien limitée rosée
- des artères fines de calibre régulièrement rétréci sans modification du trajet des veines qui sont d'aspect normal,
- l'absence de signe du croisement
- les régions maculaires ont perdu tout reflet et sont le siège

de remaniements importants caractérisés par la juxtaposition de petites plages brunâtres, de petites zones de décoloration et de petites plages de teints plus rouge donnant un aspect en damier.

- la tension oculaire est sensiblement normale
- le champ visuel montre une périphérie normale mais un scotome central assez étendu
- l'électrorétinographie révèle une diminution très nette des tracés faits en lumière blanche et en lumière rouge.

De même Mrs Appelman, Lebas et leurs collaborateurs - (1) - faisant la synthèse de toutes les lésions oculaires que l'on peut observer dans les cas d'intoxication chronique par la chloroquine rappellent les caractères particuliers qui avaient été signalés par Hobbs, Sorsby et Freedman puis par Hobbs et Sommerville :

- rétrécissement des vaisseaux rétiniens avec paleur papillaire
- un oedème rétinien à prédominance maculaire
- une migration pigmentaire avec pigmentation-dépigmentation centrale maculaire et périphérique.

Ainsi les troubles visuels semblent avoir des caractères identiques qu'il s'agisse d'une intoxication aiguë à la quinine ou d'une intoxication chronique à la chloroquine. Dans le second cas les lésions semblent d'installation plus lente mais définitive. Cette similitude permet de penser qu'au cours d'une intoxication aiguë par la chloroquine les troubles visuels sont également en rapport avec un spasme vasculaire d'autant qu'ils disparaissent lorsque l'intoxication évolue favorablement. Au contraire, dans l'intoxication chronique le rétrécissement des vaisseaux rétiniens est définitif.

LES SIGNES NERVEUX.

Le coma est un des caractères dominants de ce tableau clinique. Il apparaît en général très rapidement, aussi est-ce plus souvent à cette période de l'évolution que l'on est amené à examiner le malade.

C'est un coma profond, calme, sans signe de localisation. L'état des réflexes osteo-tendineux est variable : en effet, dans certains cas, une areflexie a pu être observée - (22) - au contraire, dans le cas de la petite fille tous les réflexes osteo-tendineux ont été retrouvés lors de l'examen.

Le coma est parfois entrecoupé de crises convulsives ou tétaniques. En effet, tantôt ce sont de simples crises convulsives de durée très brèves mais qui peuvent être responsables d'une apnée mortelle - (6) - tantôt ce sont de véritables crises d'épilepsie généralisée comme Larribaud et ses collaborateurs ont pu l'observer dans le premier cas de leur présentation - (28) -. Tantôt il s'agit d'un trismus comme dans le cas de

THE HISTORY OF THE

REIGN OF

THE GREAT KING OF GREAT BRITAIN, AND OF THE
EMPIRE OF GREAT BRITAIN, AND OF THE
EMPIRE OF GREAT BRITAIN, AND OF THE

EMPIRE OF GREAT BRITAIN, AND OF THE
EMPIRE OF GREAT BRITAIN, AND OF THE
EMPIRE OF GREAT BRITAIN, AND OF THE
EMPIRE OF GREAT BRITAIN, AND OF THE

EMPIRE OF GREAT BRITAIN, AND OF THE
EMPIRE OF GREAT BRITAIN, AND OF THE
EMPIRE OF GREAT BRITAIN, AND OF THE
EMPIRE OF GREAT BRITAIN, AND OF THE

l'observation B - (33) - et dans celui de l'observation N°4 où apparut plus tardivement une hypertonie plastique, tantôt d'une simple trémulation des extrémités comme dans l'observation de J.N. Bellevaux et F. Wanderick - (22) - Enfin, on a pu observer ces crises d'aspect tétaniforme avec opisthotonos, bras contracturés en supination, paupières ouvertes, yeux réversés en mydriase. Ce qui retient particulièrement l'attention dans le cas de la petite fille (observation N°1), ce fut le rythme régulier de ces crises qui survenaient à intervalles sensiblement identiques et dont la durée était presque toujours la même. Au cours de ces crises l'enfant se cyanosait, se mettait en apnée posant sans cesse le problème d'une assistance respiratoire.

En expérimentation animale on retrouve ces crises convulsives avec une très grande fréquence : en effet dans l'étude de la toxicité de la chloroquine réalisée par MRS. Dubost, Ganter, Julou et leurs collaborateurs on retrouve l'existence de ces crises dans la période précédant la mort de l'animal :

- dans l'intoxication aiguë les souris meurent au cours de violentes crises convulsives

- dans l'étude de la toxicité chronique trois chiens sur quatre sont morts, l'un au 30ème jour du traitement à la faible posologie (6,25 mg/kg p.o.) au cours de très violentes crises convulsives, les deux autres traités à la forte dose (12,5 mg/kg p.p.) sont morts respectivement au 4ème et 10ème jour du traitement : chez le 1er de ces deux chiens l'autopsie a révélé l'existence de lésions traumatiques telles que morsure de la langue, ecchymoses thoraciques en rapport vraisemblablement avec les crises convulsives précédant la mort ; le second a présenté dès le 2ème jour du traitement des troubles neuro-musculaires (tremblements, mouvements anormaux, incoordination motrice) et quelques crises convulsives puis est

mort dans un état de profonde torpeur - (16) -.

Ainsi, ces crises convulsives semblent bien en rapport avec l'intoxication proprement dite puisqu'elles sont retrouvées tant sur le plan clinique qu'en expérimentation animale. Mais elles ne semblent pas avoir grande valeur, car bien d'autres intoxications médicamenteuses entraînent des convulsions. Elles ne sont donc pas spécifiques.

Les lésions anatomopathologiques du système nerveux ne sont pas constantes : en effet on ne retrouve pas toujours de lésions encéphaliques dans les observations 2, 3 et 4 l'examen anatomo-pathologique du crâne et de l'encéphale s'est révélé normal. Pourtant dans quelques cas, on a découvert quelques altérations : tantôt on a noté l'existence d'une réaction inflammatoire de la lepto-meninge - (6) -, tantôt un oedème cérébral diffus avec piqueté hémorragique de toute la substance cérébrale - (31) - En expérimentation animale les examens anatomo-pathologiques des centres nerveux des animaux morts d'intoxication aiguë n'ont pas apporté jusqu'à présent de particularité spécifique et le plus souvent ils se révèlent normaux.

Les altérations électro-encéphalo-graphiques que l'on a pu noter dans certains cas ne semblent pas en rapport avec l'intoxication. En effet, dans le cas de la petite fille - (observation N°1) - on ne note guère d'altération franchement pathologique si ce n'est l'existence de quelques oscillations assez lentes de la ligne de base d'une fréquence de 2 à 3 cycles par seconde. Or, dans une observation d'arrêt cardiaque survenu au cours d'une bronchoscopie, l'E.E.G. pratiqué dès le lendemain de l'accident permet de mettre en évidence une activité cérébrale lente modérément voltée de 1 à 2 cycles par seconde environ d'aspect assez monomorphe. Bien que ces ondes lentes semblent relativement banales à l'âge de onze ans on peut penser que ces altérations sont en rapport avec l'arrêt cardiaque, d'autant que dans le pre-

mier cas de l'observation de Mrs Larribaud et collaborateurs, où l'intoxiqué survécu sans faire d'arrêt cardiaque, l'E.E.G. est normal. Il ne semble donc pas exister d'altération du tracé liée exclusivement à l'intoxication par la chloroquine.

En conclusion, on peut dire que la symptomatologie nerveuse est dominée par l'existence d'un coma profond et de crises convulsives soit banales soit de type épileptique, ou encore de crises de type tétanique.

LES TROUBLES RESPIRATOIRES.

Les désordres respiratoires sont très rapides à apparaître. En effet, on les retrouve dans la plupart des observations. Pille et ses collaborateurs - (33) - signale que la respiration devient rapidement irrégulière précédant de peu l'installation du trismus. Muller et ses collaborateurs (31) rapportent l'apparition d'une dyspnée très intense dans leurs observations dont l'évolution fut suraiguë. Bellevaux et Wanderick (22) ont observé un rythme de Cheynes Stokes. La petite fille - (observation N°1) - présenta rapidement une dyspnée très intense à type de polypnée d'allure superficielle semblant incapable d'assurer une ventilation suffisante.

Très rapidement est réalisé un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë à laquelle contribuent encore :

- l'apparition d'un spasme pharyngé ou glottique ainsi qu'en témoignent d'une part l'observation N°3 où la jeune femme portait sans cesse la main à sa gorge et d'autre part, une observation de Larribaud et ses collaborateurs - (28) - où ils ne purent passer un tube de Faucher.

- l'existence d'un encombrement de l'oro-pharynx comme dans la première observation de Larribaud - (28) -

- l'absence de toux qui permettrait d'évacuer les sécrétions

- l'apparition rapide de l'encombrement bronchique comme chez la petite fille - (observation N° 1) - qui obligea à pratiquer une intubation immédiate suivie de broncho-aspiration. Ces broncho-aspirations durent même être renouvelées à maintes reprises au cours de la journée et dans la soirée du premier jour elles devinrent insuffisantes et l'on fut amené à pratiquer une trachéotomie. Mais le lendemain, cet encombrement persistait et les sécrétions devenaient de moins en moins fluides prenant la consistance du sérum obligeant à changer la canule de trachéotomie à plusieurs reprises et finalement à envisager de placer l'enfant sous appareil d'Engström. Mais l'état s'étant progressivement amélioré après une nouvelle broncho-aspiration on put éviter de recourir à cette méthode.

Ces différents facteurs : diminution de la ventilation alvéolaire, obstruction des voies aériennes s'associent pour réaliser une insuffisance respiratoire de degré variable, qui est responsable de l'anoxie et de l'hypercapnie. L'acidose respiratoire est elle-même la cause de gros désordres respiratoires - (35) - car elle provoque une hyperventilation passagère à laquelle succède un ralentissement d'origine centrale. Cette acidose expose de plus aux risques de tentative de correction brutale car la ventilation brusquement intensifiée peut être à l'origine d'une tachycardie importante bientôt suivie d'une bradycardie précédant l'arrêt cardiaque par fibrillation ventriculaire. Or dans l'observation de la petite fille - (observation N° 1) - cette hypothèse semble pouvoir être retenue au même titre que les autres hypothèses en ce qui concerne le second arrêt cardiaque ; en effet, ce second arrêt est alors que l'enfant était maintenu en suroxygénation sous respiration artificielle.

La cyanose est un signe très fréquent : chez les malades qui ont survécu on la retrouve toujours mais à des degrés divers. Elle précède l'apnée de peu. Il faut noter par ailleurs que les intoxiqués qui sont décédés sont très cyanosés tout au moins dans leur grande majorité. Aussi cela permet-il de penser que dans tous les cas l'apnée a précédé l'arrêt cardiaque. Or ce fait se trouve confirmé dans l'observation N°2.

Quant à l'encombrement bronchique, si au début il était oédémateux comme en témoignent les observations N°1 et "G" - (28) - secondairement la formation de véritables concrétions de type du cérumen peut être imputée à cette complication connue de la trachéotomie quelque'en puissent être les indications.

Les examens anatomo-pathologiques montrent en général les lésions qui semblent toujours être du même type : en effet tantôt il s'agit d'un simple état congestif - (33) - tantôt il s'agit de lésions cédémateuses comme dans l'observation de Bourrelrier - (6) - celle de Muller - (31) - et l'observation N°2.

Ainsi, en conclusion la chloroquine semble entraîner à fortes doses comme la quinine, une dépression respiratoire qui peut aller jusqu'à l'apnée. C'est dire que les désordres respiratoires sont d'une importance capitale car ils semblent maintenir sous leur dépendance toute l'évolution de l'intoxication.

LES TROUBLES CARDIO-VASCULAIRES.

En fait, bien que les troubles respiratoires semblent avoir une réelle importance sur le cours de l'évolution, les troubles cardio-vasculaires conditionnent tout le pronostic.

L'accélération du pouls et la chute de la tension artérielle avec pincement de la différentielle sont des signes précoces. L'arrêt cardiaque survient dans un délai très court qui ne semble pas devoir excéder 2 à 3 heures. Ainsi que nous l'avons déjà vu dans le chapitre précédent il survient quelques secondes ou minutes après l'arrêt respiratoire. Le cœur est arrêté en diastole ainsi qu'en font foi les observations N°1 et 4.

L'observation N°1 est particulièrement intéressante car à partir du moment où les battements cardiaques spontanés sont réapparus un enregistrement électrocardiographique a pu être réalisé de manière ininterrompue. Or, les anomalies de ces différents tracés permettront peut-être d'expliquer le déroulement des faits antérieurement à l'accident ainsi que le mécanisme de l'arrêt cardiaque.

Immédiatement après la reprise des battements cardiaques, le premier tracé électrocardiographique montre - (observation N° 1) - (fig. 10).

- une ébauche de bloc droit

- un axe de QRS fortement dévié à droite + 90°

un aspect SI-Q3

- une importante sous-dénivellation de ST en D2 - D3 - VF

avec une image en miroir en VR.

- une tachycardie anormale à environ 130

Or, ces altérations sont très variables et seules à 20 heures soit 10 heures environ après l'arrêt cardiaque persistent encore : (fig. 2 b)

- une tachycardie mais plus lente

- l'aspect SI - Q3

- tandis que la sous-dénivellation de ST a disparu.

Le 12 avril 1960 soit 20 jours après le début de l'intoxication alors que l'enfant est en parfaite santé, on note encore la présence : (fig. 3 b)

- de signes d'hypertrophie auriculaire droite

- de signes d'hypertrophie ventriculaire droite

- un axe de QRS à + 80° environ

- un aspect R/S prédominant dans les précordiales.

De ces différentes données peut-on évoquer avec certitude le mécanisme de l'arrêt cardiaque ?

Il est très difficile de répondre à cette question car aucune expérimentation animale n'a été entreprise sur ce problème avec la chloroquine. Il faudra donc faire appel à quelques artifices et en conséquence seules quel-

ques hypothèses pourront être proposées. Trois hypothèses peuvent être envisagées : soit l'action directe de la chloroquine sur le coeur, soit l'arrêt cardiaque par anoxie, soit enfin une dépression des centres vitaux supérieurs.

I - Action directe de la chloroquine sur le coeur. -

Un certain nombre d'arguments permettent d'accorder foi en cette hypothèse ; ils tiennent essentiellement à la similitude des altérations des tracés électrocardiographiques au cours des intoxications produites par des produits de la même famille tels que la quinidine, la flavoquine, la quinine qui sont en effet très voisins de la chloroquine par leurs propriétés pharmacodynamiques et biochimiques. En effet, plusieurs expériences sont troublantes :

a) - Danopoulos et ses collaborateurs ont observé après injection intra-veineuse chez le chien de 6 à 14 cg/kg de quinine à doses fractionnées : -(11) -

- en premier lieu une tachycardie
- puis un élargissement de QRS
- enfin parfois un allongement de l'espace PR.

Mais si cette injection est faite à forte dose directement dans l'artère coronaire gauche, les auteurs ont noté l'apparition d'une fibrillation ventriculaire mortelle.

b) - De même, Wassermann et ses collaborateurs - (39) - rapportent que lors de l'injection intra-veineuse à des chiens de doses croissantes de quinidine, ils ont vu apparaître successivement :

- une tachycardie
- un allongement de QT
- une sous-dénivellation de ST
- puis un élargissement des ondes P et de QRS

Enfin, si la perfusion intra-veineuse est poursuivie, apparaît rapidement une dissociation auriculo-ventriculaire préluant de peu à l'arrêt cardiaque par fibrillation ou arrêt ventriculaire.

c) - Arcra et ses collaborateurs - (3) - ont observé chez le chien après administration de flavoquine :

- un élargissement de QRS
- des extrasystoles
- puis une dissociation auriculo-ventriculaire incomplète
- enfin, une fibrillation ventriculaire terminale.

d) - Danopoulos et ses collaborateurs - (12) - étudiant systématiquement tous les tracés électrocardiographiques au cours d'intoxications aiguës massives par la quinine ont noté :

- une tachycardie sinusale très fréquente
- un allongement de l'espace PR
- un élargissement de QRS d'importance variable
- parfois une sous-dénivellation de ST en D1 et des ondes T négatives dans les dérivations précordiales gauches.

Ainsi, il semble bien que les altérations électriques observées chez l'enfant (observation N° 1) soient du même type que celles que l'on retrouve expérimentalement chez le chien et que l'on observe soit avec la quinine soit avec la quinidine.

Cann et Verhulst -(8) - avaient déjà invoqué cette parenté chimique de la chloroquine avec la quinidine, ainsi que la similitude des tableaux cliniques des deux sortes d'intoxication, pour supposer une action directe de la chloroquine sur le coeur.

e) Enfin, la première observation semble pouvoir apporter un argument clinique supplémentaire : en effet, le second arrêt cardiaque survint alors que la petite fille était déjà intubée et sous oxygénation. Il est alors logique de penser que la ventilation était devenue suffisante et que cet arrêt cardiaque peut être en rapport avec une action directe de la chloroquine sur le coeur.

Néanmoins, plusieurs objections peuvent être opposées à cette hypothèse :

a) - les modifications électrocardiographiques peuvent être le fait de l'arrêt cardiaque lui-même surtout lorsqu'il est suivi de massage cardiaque manuel à thorax ouvert, le massage étant souvent traumatisant quelles que soient les précautions prises.

Or, d'une part l'étude pratiquée par Mrs Binet et Strumza sur les modifications électriques après rescuscitation cardiaque (5) avaient déjà signalé l'existence de troubles du rythme et des altérations des segments ST et de l'onde T.

D'autre part, les tracés de la petite fille ne sont guère différents de ceux après un arrêt cardiaque d'une autre origine :

Mme J... subit une césarienne. A la fin de l'intervention alors que l'on à ramener la malade dans sa chambre, elle fait une mydriase brutale suivie d'un arrêt cardiaque. Immédiatement le massage cardiaque à thorax ouvert est entrepris tandis que par voie veineuse est admi-

nistré un gramme de chlorure de calcium, une ampoule de sérum glucosé hypertonique à 35/°° et deux ampoules de Levophed. 25 minutes plus tard, le coeur reprend une activité normale et pendant ce temps un litre de sang est passé sous pression. La tension artérielle atteint alors 12-8 environ.

Lè lendemain matin un électrocardiogramme est pratiqué qui montre : (fig. 2 a) -

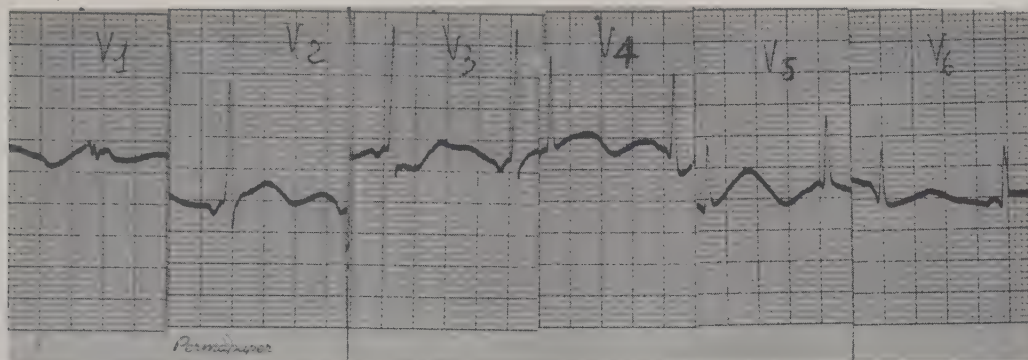
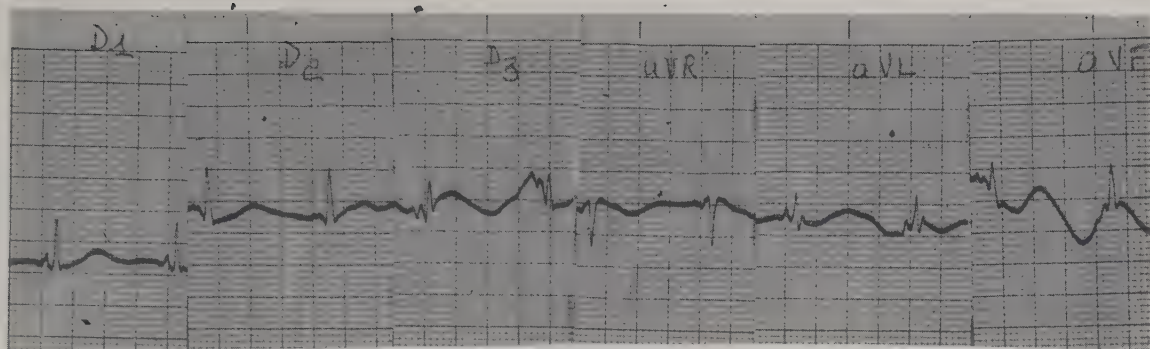
- une ébauche de bloc droit
- quelques troubles de la repolarisation
- un axe de QRS à + 60 environ
- un rythme à 80 par minute.

Mais le décès surviendra dans l'après midi par trouble de la coagulation incontrôlable malgré les différentes tentatives thérapeutiques.

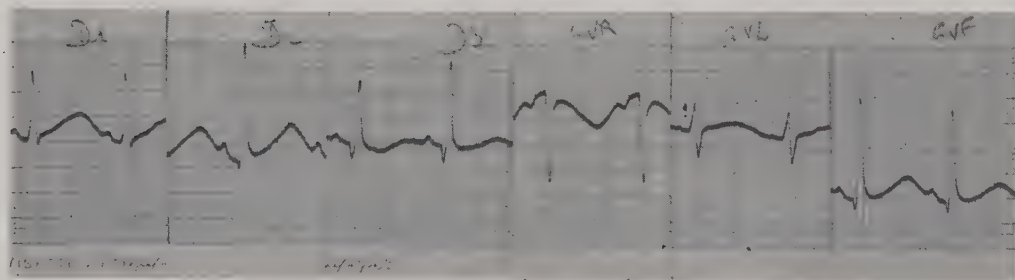
La comparaison de cet E.C.G. fait quelques heures après l'arrêt cardiaque chez cette parturiente, avec un E.C.G. fait chez la petite fille (observation N°1) vers 20 heures et même avec les tracés précédents permet de mettre en évidence la similitude des anomalies.

En conséquence, il semble permis de penser que les troubles observés sur les tracés électriques ne sont pas obligatoirement en rapport avec l'intoxication à la chloroquine mais qu'ils peuvent parfaitement être le fait de l'arrêt cardiaque lui-même

b) - l'arrêt cardiaque ne semble pas primitif mais secondaire à l'arrêt respiratoire. Tous les intoxiqués qui sont décédés étaient très cyanosés, d'autre part dans l'observation N°1 l'arrêt respiratoire existait lors de son admission en urgence dans le service et l'arrêt cardiaque ne fut diagnostiqué pratiquement qu'en salle d'opération. Comme il n'a été enregistré aucune sé-



A) E.C.G. de Mme S... quelques heures après la Syncope cardiaque et le massage cardiaque.



B) E.C.G de L... Anne Marie, réalisé vers 20 heures, soit 11 heures environ après le 2^e Arrêt cardiaque..

séquelle dans l'avenir de cet enfant, il semble peu probable que le coeur se soit arrêté avant ou pendant l'arrêt respiratoire, car dans ces conditions il faudrait admettre un délai supérieur ou égal à 9 minutes avant le massage cardiaque, ce qui ne manquerait pas d'entraîner des séquelles neurologiques très importantes. Donc l'arrêt cardiaque survient en anoxie circulatoire.

2) - L'arrêt cardiaque par anoxie -

F. Laporte traitant de l'anoxie en chirurgie distingue plusieurs modes d'arrêt cardiaque (27) :

- la syncope en anoxie
- la syncope par hémorragie brutale et prolongée
- l'arrêt cardiaque par fibrillation
- l'arrêt cardiaque en systole très rare.

D'emblée, on peut éliminer les deuxième et quatrième mode de syncope. La syncope peut donc être soit le fait d'une anoxie soit le fait d'une fibrillation. Cette dernière possibilité ne semble guère rationnelle puisque la chloroquine comme la quinidine semble douée de propriétés antifibrillatoires. En effet Hess et Schmidt ont montré (23) que la chloroquine était capable d'inactiver une fibrillation expérimentale chez le chien sous anesthésie. D'autre part Armitage (2) a montré que sur le coeur isolé de lapin, une perfusion additionnée de quinidine, de mepacrine ou de chloroquine entraînant une diminution de l'amplitude et de la fréquence de la contraction cardiaque.

Seule possibilité est donc la syncope cardiaque par anoxie.

P. Laporte (27) la décrit ainsi : "l'arrêt du coeur en anoxie est précédé d'une phase d'inefficacité des battements cardiaques au cours de laquel-

le l'organe continue à battre mais avec une énergie trop faible pour assurer la circulation. L'auscultation est muette et le pouls n'est pas perceptible. Cette phase dure de 2 à 4 minutes et est suivie de la phase d'arrêt total qui se fait en diastole laissant un coeur complètement dilaté, immobile et énorme".

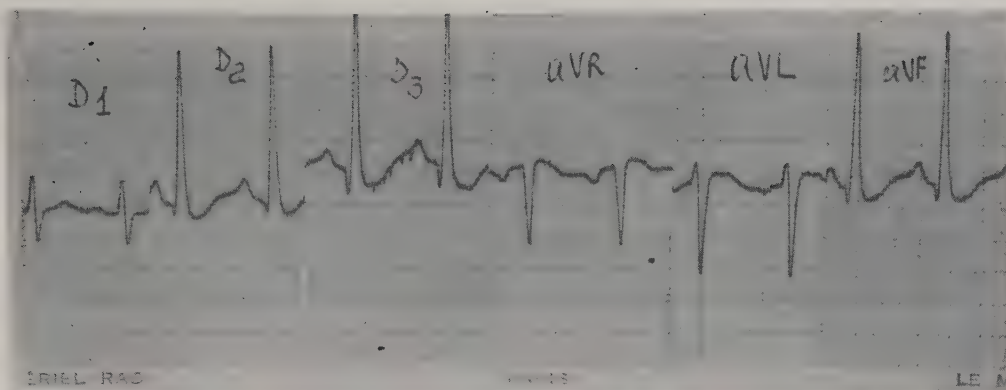
Dans l'observation N° 1 comme dans l'observation N° 4 l'arrêt du coeur s'est fait en diastole. Il semble donc que l'arrêt du coeur dans ce type d'intoxication aiguë soit consécutif à l'anoxie produit des troubles respiratoires et de l'arrêt respiratoire.

Une objection peut être posée à l'égard du second arrêt cardiaque observé sous hyperpression d'oxygène dans l'observation N° 1. Mais il est probable qu'à l'anoxie s'ajoute une hypercapnie comme en témoigne la polypnée qui a pu être observée au tout début de l'intoxication. On peut alors penser qu'il s'agit d'un accident lors d'une tentative de correction brutale : les troubles décrits sous le nom de phénomènes "post hypercapniques" seraient responsables (34) alors de cette seconde syncope cardiaque.

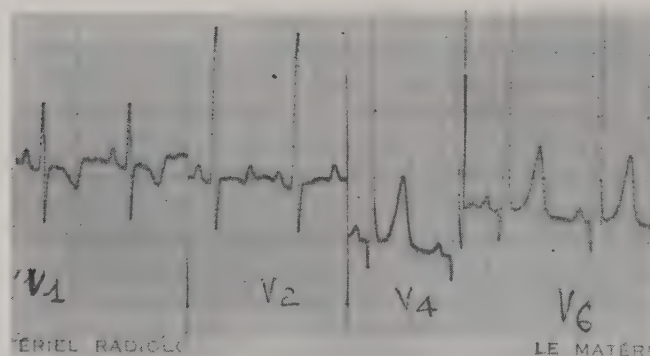
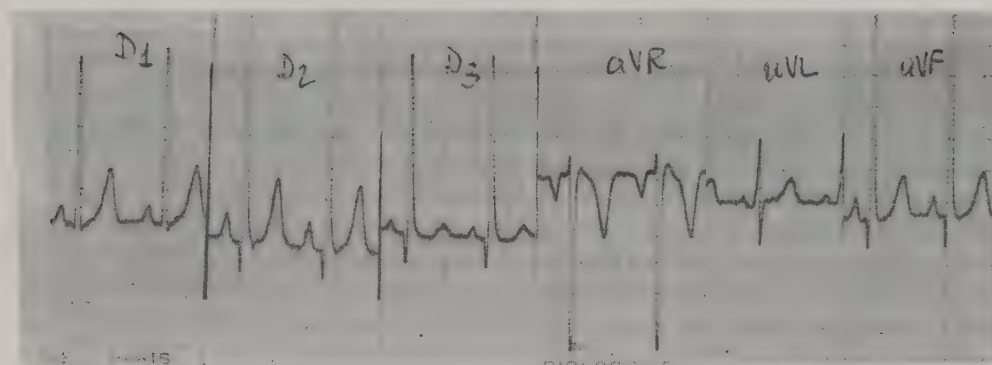
L'interprétation des signes électrocardiographiques devient alors toute différente. En effet, on peut alors considérer les anomalies observées comme étant celles d'un coeur pulmonaire aigu" puisque l'insuffisance respiratoire est manifeste et primitive.

Or, ces tracés de l'observation N° 1 sont suffisamment évocateurs et en particulier les trois premiers E.C.G. qui montrent : (fig. 1 A et B) -

- une image de bloc de branche droit
- un aspect SI - Q3, l'onde SI étant elle-même doublée d'une onde S2
- l'onde Q3 n'est nullement élargie et crochetée et en VF



A) E.C.G. N° 7 (Obs. N° 1) réalisé vers 11 h.15, soit 1 heure environ après le 2ème Arrêt cardiaque.



B) E.C.G. N° 10 (Obs. N° 1) réalisé le 12 Avril 1960, soit 20 jours après le début de l'intoxication.

il n'existe qu'une onde Q brève et petite qui n'évoque pas une nécrose mais n'est pas exceptionnelle dans le coeur pulmonaire aigu (7)

- enfin, des anomalies du segment ST qui prend un aspect curviligne.

Dans le coeur pulmonaire aigu (7) la transformation du tracé peut être très rapide et certaines anomalies très éphémères. Au cours de l'évolution l'aspect SI - Q3 ne persiste guère au-delà des premières heures ou jours et seule la négativité de l'onde T peut encore se voir après plusieurs semaines.

Dans l'observation N°1, l'aspect SI - Q3 disparaît vers 10 heures 14 (fig. 1C) pour réapparaître et se majorer entre 10 heures 15 et 11 heures 15 puis de nouveau disparaître vers 20 heures tandis que la sous-dénivellation de ST s'atténue progressivement. Un argument supplémentaire peut être trouvé dans le tracé du 12 avril, soit 20 jours après le début de l'intoxication : il montre encore des ondes T négatives et pointues symétriques en VI. En V2 l'onde T est biphasique. (fig. 3 b)

Ainsi ces anomalies des tracés successifs peuvent elles évoquer facilement un coeur pulmonaire aigu, d'autant plus que l'évolution semble confirmer les faits. Néanmoins, l'absence des précordiales au début de l'intoxication ne permet pas de l'affirmer avec certitude.

Il est difficile de tirer une conclusion à ce chapitre. Il semble évident que la chloroquine soit très voisine de la quinine et de la quinidine non seulement dans ses effets cliniques, mais aussi dans ses effets pharmacodynamiques et biochimiques. Cette similitude ne semble pas permettre de mettre en doute son action propre sur le coeur. Mais les anomalies des différents tracés électrocardiographiques ne constituent pas une preuve définitive. En effet, ces anomalies peuvent être aussi bien la conséquence de

l'arrêt cardiaque ou du massage cardiaque que la manifestation électrique d'un coeur pulmonaire aigu consécutif à une insuffisance respiratoire aiguë évoluant jusqu'à l'apnée. Toutes ces hypothèses avaient déjà été envisagées par Cann et Verhulst (8) sans que ces auteurs n'aient pu en retenir une avec certitude. L'existence des tracés E.C.G. (observation N° 1) permettait d'espérer une conclusion définitive grâce aux précisions qu'ils apportaient mais aucun tracé ne put être enregistré dans la période précédant le premier arrêt cardiaque. Ainsi il semble prématuré de vouloir conclure définitivement.

LES SIGNES URINAIRES.

Ils sont d'intensité très variable. Larrübaud et ses collaborateurs avaient déjà attiré l'attention (28) sur l'importance de cette atteinte rénale.

L'oligurie qu'ils avaient signalée dans une de leur observation n'a pas été retrouvée dans aucune autre; mais dans l'observ. n°1 l'administration de sérum glucosé hypertonique intra-veineux a peut-être permis d'éviter son apparition.

L'examen anatomo-pathologique des pièces anatomiques avait permis dans l'observation "G" (28) de mettre en évidence une nécrose massive des tubes sécréteurs et excréteurs ainsi que des glomérules avec un oedème important du tissu intersticiel. Or, dans l'observation N°2 on retrouve une congestion des glomérules et au niveau des tubes une nécrose acidophile des cellules sécrétrices avec oedème et hémorragies au niveau du tissu intersticiel. Il semble donc s'agir de signes de tubulo-néphrite discrète, et l'on conçoit que l'atteinte rénale soit d'une importance capitale car une des voies principales d'élimination de la chloroquine étant

urinaire, elle conditionne ainsi l'importance de l'élimination.

Or, dans l'observation N°4 M.M. Gaspard Levigueloux et Bentz ont remarqué (19) qu'il n'existait pas d'urine dans la vessie et d'autre part l'absence de toxique au niveau des reins (traces indosables). Cette constatation leur permet d'évoquer un blocage rénal autre que la présence du toxique in situ.

En expérimentation animale on a remarqué que si l'on administre 1/10 ou 1/50ème de la dose toxique pendant une dizaine de jours à un lapin, on observe une albuminurie discrète (8) MM. Dubost et collaborateurs dans leur étude très complète de la toxicité chronique chez l'animal ont observé : (16)

- chez le chien traité à faible posologie (6,25 mg/kg p.o.) et décédé au 30ème jour du traitement, une très légère élévation transitoire de l'urée sanguine après 15 jours de traitement

- chez le 2è chien traité avec la même posologie, une légère albuminurie et des traces de glucose avec présence de sels et pigments biliaires.

- dans les deux cas, l'examen histologique des reins a révélé : que la partie initiale de certains tubes contournés proximaux et tubes excréteurs présentaient des altérations cellulaires : noyaux pycnotiques, quelques éléments turgescents, mais dans l'ensemble aucune altération notable : pas de cylindres ni d'hémorragies.

L'altération de la fonction rénale reste donc expérimentalement très discrète, tandis que dans les cas d'intoxication aiguë il ne semble

pas en être de même ; en effet, les altérations histologiques confirment l'existence parfois d'une tubulo-néphrite d'autant que sur le plan clinique il existe très souvent une anurie ou une oligurie témoin d'un blocage rénal.

S'il ne semble pas facile de préciser encore le mécanisme de ce blocage, (observation N°4), par contre ce blocage conditionne le pronostic et tout devra être mis en oeuvre afin d'obtenir une diurèse suffisante pour éliminer le plus possible de toxique.

LES SIGNES DIGESTIFS.

Ce sont essentiellement des vomissements : ils constituent un signe de défense commun à de nombreuses intoxications par voie orale. Ils sont le plus souvent inefficaces bien qu'abondants. En effet la chloroquine étant rapidement absorbée par la muqueuse digestive ils contiennent peu de toxique ainsi qu'en témoignent les divers examens toxicologiques effectués post-mortem.

L'examen anatomo-pathologique des viscères n'apporte que des renseignements très variables d'un cas à l'autre. En effet, tantôt il est absolument normal comme dans les observations N°2 et 3 tantôt au contraire il révèle des anomalies variables ;

Les lésions gastriques ; il s'agit :

- soit d'une congestion des viscères digestifs comme dans l'observation N°4

- soit d'une muqueuse gastrique de couleur lie de vin avec congestion et oedème important

- soit d'une dilatation vasculaire avec un purpura au niveau de la muqueuse stomachale. (33)

- soit d'une muqueuse gastrique méconnaissable, le reste de la paroi étant normale (28). Ces éléments témoignent d'une destruction de la muqueuse gastrique.

Les lésions hépatiques semblent plus constantes tant dans leur aspect que dans leur fréquence. On note le plus souvent une tendance à la : dislocation des travées par congestion comme dans l'observation N°2 et le second cas présenté par Larribaud et ses collaborateurs (28).

Or, expérimentalement chez le chien, cette altération du fonctionnement hépatique est mis en évidence par Dubost et ses collaborateurs (16) augmentation dans l'urine de l'urobiline et surtout la présence dans les urines de pigments et de sels biliaires ; d'autre part, il existe une légère diminution des albumines et une augmentation modérée des beta-globulines entraînant une diminution sensible du rapport SA/SG.

Enfin, l'étude de la fixation du toxique permet de le retrouver en quantité non négligeable au niveau du parenchyme hépatique.

Ainsi de même qu'en expérimentation animale, on retrouve dans les cas d'intoxication aiguë à la chloroquine, une altération du fonctionnement hépatique qui semble correspondre avec la fixation du produit au niveau de la cellule hépatique.

LES SIGNES HEMATOLOGIQUES.

Dans l'observation N°4 rapportée par MM. Gaspard, Levigueloux et Bentz, on remarque un signe surprenant : en effet, il existe une légère hémolyse dans le sang prélevé au niveau du coeur ; d'autre part, on remarque également la teneur particulièrement élevée de la rate (586 mg/kg de viscère) (19). Les auteurs pensent que ces deux faits témoignent de la nette sélectivité du toxique pour le système réticulo-endothélial ou les constituants de l'hématie. Cette observation permettrait d'expliquer selon ces auteurs la sensation d'asphyxie ressentie par la malade ainsi que l'atteinte rénale.

Or, il n'est pas douteux que dans certaines intoxications aiguës à la quinine on a pu observer des anémies hémolytiques aiguës. D'autre part, cette hémolyse est peut être en rapport avec un trouble congénital enzymatique du globule rouge portant sur la "glucose 6 phosphate déshydrogénase : en effet lors de traitement à la primaquine (Amino 4 - méthyl I butylamino 8 methoxy 6 quinolone) pendant la seconde guerre mondiale on a pu en

observer un certain nombre de cas. En fait, il s'agit d'une hypothèse et il est impossible de conclure.

Mais toutes les études expérimentales faites chez l'animal apportent la confirmation que le toxique n'entraîne aucune manifestation hématologique. En effet, M. Dubost et collaborateurs (16) ont montré que chez les rats comme chez les chiens les diverses valeurs hématologiques ne s'étaient nullement écartées de celles des animaux témoins après quatre semaines de traitement.

D'autre part, cette hémolyse n'a été mise en évidence dans aucune autre observation. En conséquence, il semble logique de penser que si cette hémolyse peut se produire dans certains cas, elle ne constitue pas un des éléments déterminants dans l'évolution fatale de cette intoxication.

observer un certain nombre de cas. En fait, il s'agit d'une hypothèse et il est impossible de conclure.

Mais toutes les études expérimentales faites chez l'animal apportent la confirmation que la toxique n'entraîne aucune manifestation hémato-
logique; en effet, M. Dubost et collaborateurs (16) ont montré que chez les rats comme chez les chiens les diverses valeurs hémato-logiques ne s'abais-
saient nullement comparées de celles des animaux témoins après quatre semaines
de traitement.

Enfin, cette dernière, qui n'a été faite qu'en évidence dans quelques
autres observations; En conséquence, il semble logique de penser que si
cette hémolyse peut se produire dans certains cas, elle ne constitue pas
un des éléments déterminants dans l'évolution fatale de cette intoxication.

ESSAI DE SYNTHESE

Lors de la comparaison des différentes observations, on retrouve dans tous les cas un certain nombre de signes qui sont d'apparition très précoce et qui persistent en s'aggravant jusqu'à l'issue fatale. Ce sont en particulier :

- les troubles de la déglutition
- les troubles de la ventilation pulmonaire par l'encombrement bronchique ou par encombrement de l'oro-pharynx
- une dyspnée de Cheynes Stokes mais cette dernière n'est pas toujours retrouvée.
- un spasme laryngé qui parfois entraîne de grandes difficultés pour faire passer un tube d'aspiration
- des troubles de la régulation thermique comme dans l'observation "G" - (28) -

- des troubles de la régulation de la tension artérielle qui s'effondre rapidement, s'accompagnant de tous les signes de collapsus cardio-vasculaire dont l'évolution est le plus souvent fatale malgré les vaso-presseurs puissants.

L'ensemble de ces signes évoque une atteinte du système neuro-végétatif. De plus, il semble que ce soit essentiellement l'Hypothalamus qui soit atteint au cours de cette intoxication aiguë par la chloroquine. En faveur de cette hypothèse il faut retenir l'existence de la rétinite pigmentaire : en effet dans les atteintes hypothalamiques d'autre origine, on constate souvent une rétinite pigmentaire (14) et son aspect semble très voisin de celle observée dans ce type d'intoxication.

Mais il semble que le système neuro-végétatif soit atteint dans son ensemble ainsi qu'en témoigne l'existence de lésions oédémateuses pulmonaires ainsi que de lésions purpuriques disséminées lors des examens anatomiques et anatomo-pathologiques.

Ainsi, il semble que le système neuro-végétatif soit très sensible à ce type d'intoxication. En effet, on peut admettre que pour qu'apparaissent les troubles visuels, les troubles respiratoires, les troubles de la régularisation thermique et de la tension artérielle, le taux sanguin de chloroquine doit avoir atteint un certain seuil. Or, comme l'apparition de ces signes est très précoce, il semble logique de penser que ce seuil est très bas.

Quoiqu'il en soit on ne peut conclure avec certitude car les nombreux examens anatomo-pathologiques n'ont jamais permis de mettre en évidence une atteinte histologique quelconque de ces centres nerveux végétatifs. Mais, de même, l'absence de lésions histologiques ne permet pas d'infirmer cette hypothèse car il s'agit le plus souvent dans les intoxications, de lésions très labiles et très éphémères.

Toutefois, si l'on retient cette hypothèse, le mécanisme de la mort pourrait trouver l'explication suivante : le système neuro-végétatif serait touché précocément lors de l'intoxication ; son atteinte entraînerait des troubles respiratoires qui seraient responsables de l'anoxie ; celle-ci serait alors à l'origine de l'arrêt cardiaque dans des délais plus ou moins rapides, d'autant que le coeur peut lui-même être atteint directement par le toxique. Mais une autre hypothèse peut être envisagée : en effet, l'arrêt cardiaque peut être la conséquence directe d'une perturbation de sa commande nerveuse par atteinte du système neuro-végétatif.

Ainsi la sensibilité particulière du système neuro-végétatif serait elle à l'origine de la mort chez ces intoxiqués par la chloroquine.

En fait, il ne s'agit là que d'hypothèses et il faut malheureusement admettre notre impossibilité de conclure quant au mécanisme exact de la mort, aucune des hypothèses ne pouvant être retenue avec certitude.

TOXICOLOGIE.

Le suicide étant jusqu'à présent l'origine de la plupart de ces intoxications aiguës à la chloroquine, il avait été très difficile de préciser l'importance de la dose toxique. Ce n'est guère que grâce à diverses formules établies par Pille et ses collaborateurs (33), ou par Bourrélius et le Breton (6) que l'on avait pu évaluer approximativement cette dose en la calculant à partir de la teneur moyenne des viscères en tenant compte de la dose retrouvée dans les urines et le liquide gastrique.

Cette dose toxique était évaluée dans la plupart des cas à plus de 7 à 8 grammes absorbés en une seule fois. Elle était donc fort éloignée des doses thérapeutiques usuelles confirmant ainsi la grande tolérance de l'organisme vis-à-vis de ce produit, et le relatif confort dans les prescriptions.

Mais Ollivier (32) estimait déjà que cette dose ne semblait pas devoir excéder 1,75 g, et cette hypothèse semblait confirmée par Bellevaux et Wanderick qui avaient signalé dans une de leurs observations (22) une dose qu'ils avaient estimée à 2,6 g. chez une jeune fille de 22 ans.

Or, dans l'observation de Gaspard et collaborateurs la dose est estimée à 3,5 g (19) et chez la petite fille (observation N° 1) la dose exacte ingérée s'élève à 2 grammes (valeur d'un tube de 20 comprimés à 100 mg).

Ainsi il semble que la marge thérapeutique, tout en restant suffisamment confortable, soit beaucoup plus réduite qu'on ne le pensait auparavant.

Néanmoins, dans le traitement actuel de certaines collagénoses, les doses quotidiennes administrées ont parfois atteint 2 g sans que l'on observe le moindre incident. Mais ces doses étaient fractionnées dans la journée. Il semble donc que l'intoxication aiguë ne survienne que lors de l'absorption en une seule fois d'une dose égale ou supérieure à 2 grammes. En fait, si l'on tient compte de la susceptibilité de l'individu, de son âge cette dose n'est peut être pas toxique dans tous les cas mais on peut dire que la plus grande prudence doit être de rigueur lorsqu'un individu a absorbé une dose égale ou supérieure à 2 grammes.

Aussi, il semble nécessaire de rappeler la gravité de laisser à la portée des malades, une trop grande quantité de chloroquine non seulement pour éviter les suicides (et l'on a vu que peu de malades pouvaient survivre) mais aussi pour éviter les accidents par méprises ou par ignorance surtout chez les enfants. Il semblerait donc opportun de réglementer très sévèrement la vente de ce produit afin de réduire les quantités mises à la disposition des malades.

TRAITEMENT.

Il n'y a pas de traitement spécifique de cette intoxication, il n'existe pas en effet de médication antidote.

Jusqu'à présent, les méthodes thérapeutiques ont visé uniquement à lutter contre les différents désordres observés et c'est ainsi qu'ont pu être pratiquées les manoeuvres suivantes :

- lavage d'estomac
- réchauffement par des bouillottes et des couvertures
- tonicardiaques et vaso-presseurs puissants
- désobstruction bronchique
- assistance respiratoire par des appareils à ventilation endo-trachéale du type de l'appareil d'Engström
- acidification des urines.

Il s'agit là d'un traitement purement symptomatique commun à nombre de cas toxiques. Il n'a de chances de réussir que s'il est entrepris très tôt.

Malgré l'existence de nouvelles méthodes, ces manoeuvres gardent encore toute leur valeur. En effet :

1) - Le lavage d'estomac. -

Il a pour but éliminer la partie non absorbée du toxique. Dans ce type d'intoxication son intérêt est plus réduit car la chloroquine est absorbée très rapidement par la muqueuse ainsi qu'en témoigne la pauvreté en toxique du liquide gastrique recueilli après la mort.

D'autre part, cette méthode n'est pas toujours possible du fait du spasme laryngé ou de violentes contractions antipéristaltiques qui empêchent la progression du tube de Faucher.

Quant à l'utilisation dans ces cas difficiles, de l'apomorphine dans un but de faire évacuer le toxique par le malade, il semble préférable de l'éviter car non seulement c'est un dépresseur des centres respiratoires mais encore on accroît ainsi les risques de fausses routes pouvant hâter l'issue fatale.

2) - Les tonicardiaques et vasopresseurs puissants.

Les analeptiques vaso-presseurs ont par l'intensité de leur pouvoir hypertenseur transformé le pronostic de collapsus réputés autrefois irrédutibles - (17) -.

Le choix se portera de préférence sur la noradréhaline qui est douée d'un fort pouvoir hypertenseur, d'autant qu'elle entraîne une vaso-dilatation coronarienne et rénale.

L'administration de sérum glucosé additionné de noradrénaline par voie endo-veineuse sera réglée à un débit tel que les chiffres de la tension artérielle restent sensiblement normaux.

On peut également faire appel si nécessaire à la "Neosynéphrine" mais là encore son administration par voie intraveineuse sera préférée.

Son action étant moins puissante et moins prolongée la préférence reste à la noradrénaline.

3) - La liberté des voies aériennes. -

Elle doit être assurée à tous prix.

Si la désobstruction ne peut être assurée commodément par l'aspiration des muquosités buccales pharyngées et par la broncho-aspiration, il ne faut pas hésiter à recourir sans délai à la trachéotomie dont les principales indications sont :

- la survenue d'une apnée
- la sensation de striction laryngée
- l'existence d'un trismus
- l'encombrement des voies aériennes
- l'hypoventilation.

Cette trachéotomie sera haute faite sous anesthésie locale. L'intervention sera suivie de la pose d'une canule avec ballonnets gonflables.

L'humidification des voies aériennes sera assurée par l'installation d'un nébuliseur devant l'orifice de la trachéotomie ou sur le trajet de la conduite d'administration de l'oxygène.

Le débit de l'oxygène sera réglé de telle manière qu'il ne dépasse jamais 2 à 3 litres par minute.

4) - Appareils à ventilation endo-trachéale. -

Leur utilité reste primordiale car la plupart de ces intoxiqués font un arrêt respiratoire rapide et seuls de tels moyens peuvent - peut-être - dans l'avenir, permettre d'éviter l'issue fatale . L'appareil de ce type le plus courant reste l'appareil d'Engstöm.

5) - L'acidification des urines. -

Préconisée par Larribaud et ses collaborateurs - (28) - elle a pour but de favoriser l'élimination de la chloroquine qui est nettement majorée en milieu acide.

Toutefois, il semble nécessaire de recourir à de nouvelles méthodes thérapeutiques. Il peut ainsi être proposé :

1° - Contre les accidents cardiaques.

A) - Le lactate de soude.

La perfusion d'un coeur isolé avec des solutions de chloroquine ou de mépacrine entraîne une diminution de la fréquence et de l'amplitude des contractions cardiaques. Or, la raréfaction du potassium dans ce liquide de perfusion entraîne des effets inverses - (2 et 25) -

On conçoit donc que le lactate de soude qui diminue le potassium sérique diminue ainsi les effets de la chloroquine - (2) -. Mais cette solution alcalinise les urines et entrave par conséquent considérablement l'élimination urinaire de la chloroquine.

B) - En cas d'arrêt cardiaque, le massage s'impose sans délai -

Le dogme des QUATRE minutes est impératif : les différentes statistiques de massages sont éloquentes à ce sujet : Chalnot et ses collaborateurs rapportent - (10) - que sur six cas de ressuscitation cardiaque, ils n'ont obtenu qu'un succès complet, un succès relatif et 4 échecs où les lésions d'anoxie des centres cérébraux ont entraîné la mort dans un délai de quelques heures à quelques mois . En effet, la résistance des centres cérébraux à l'anoxie est très limitée et ne semble pas devoir excéder 3 à 4 minutes.

Le massage ne doit être entrepris que simultanément avec les manoeuvres nécessaires du rétablissement de la liberté des voies aériennes. Si cette condition n'est pas respectée, le massage cardiaque n'a guère de chance de réussir.

Néanmoins, comme Chalnot et ses collaborateurs - (10) - en font la remarque, il semble très difficile de préciser avec certitude l'instant exact de l'arrêt cardiaque malgré les moyens dont on dispose. Ainsi dans l'observation N°1 si l'on se réfère au minutage très précis, le massage cardiaque n'a été entrepris que 9 minutes après le diagnostic de l'arrêt (absence de pouls, absence de battements cardiaques, aucun reflux de sang dans l'aiguille intra-cardiaque). Il est possible que la manoeuvre de suspension de l'enfant par les pieds fête en bas ait favorisé une oxygénation prolongée des centres nerveux, mais il semble plus sage de penser que, étant donné qu'aucune séquelle neurologique n'a été enregistrée, le coeur a présenté encore quelques battements imperceptibles cliniquement qui suffirent à assurer un certain degré d'oxygénation de ces centres.

a) - le massage à thorax fermé -

Il est certain que vu les conditions dans lesquelles on est amené à voir l'intoxiqué, c'est-à-dire loin de tout centre chirurgical, cette méthode trouve dans ces cas, ses meilleures indications.

Son efficacité sera jugée sur l'existence d'un pouls brachial, carotidien ou fémoral lors de chaque compression, témoin d'une circulation suffisante.

Pendant toute la durée de la resuscitation cardiaque, la ventilation pulmonaire devra être assurée par le "bouche à bouche". Ces manoeuvres seront poursuivies jusqu'à l'arrivée au centre de réanimation.

Le massage cardiaque ayant abouti par cette méthode à la reprise spontanée du rythme sinusal dans de nombreux cas, il semble représenter la seule chance de survie de ces intoxiqués que l'on découvre le plus souvent quelques instants avant la mort.

b) - Le massage direct du coeur après thoracotomie -

C'est une méthode sûre dont l'efficacité ne peut être niée mais qui nécessite des conditions suffisamment confortables d'équipement pour avoir quelques chances de réussir. Il ne peut donc être entrepris qu'en milieu hospitalier.

c) - le massage peut-être complété par l'injection intra-ventriculaire de cardiotoniques administrés dès que possible après l'arrêt cardiaque et renouvelés au besoin, de chlorure de calcium et de L-noradrénaline qui sont destinés : à renforcer l'activité cardiaque.

Il faut signaler que dans l'observation de la petite fille, une dose massive de L-noradrénaline a été injectée dans le ventricule gauche. Cette

injection massive n'a été suivie d'aucune manifestation toxique.

d) - si le massage externe du coeur ne révèle efficace, le plus souvent, il ne faut pas hésiter en cas d'insuccès à pratiquer une thoracotomie au plus vite car il ne manque pas d'exemples où le massage externe pratiqué par des mains expertes fût inefficace alors que le massage direct après thoracotomie permis une reprise spontanée du rythme cardiaque au premier attouchement. Mais comme le soulignent MM. Olivier Monod et Maurice Almosni, le temps perdu pour la pratique du massage externe entraîne des lésions cérébrales irréversibles qui sont fatales dans un bref délai.

2° - Pour favoriser l'élimination du toxique -

A l'acidification des urines, il semble préférable de préconiser :

A) - l'emploi de sérum hypertonique qui favorise la diurèse :

ainsi, dans le cas de la petite fille (observation N°1) une perfusion de sérum glucosé hypertonique fut mise en route dès l'arrivée en salle d'opération ; l'élimination urinaire ne s'est jamais réduite et est resté pratiquement voisine de 750 à 1200 cc. par jour.

B) - L'exsanguino-transfusion doit être pratiquée :

son heure optima sera celle où la concentration sanguine du toxique est la plus élevée. Elle se situe vers la sixième heure après l'absorption.

Comme mode d'élimination du toxique, son efficacité ne peut être mise en doute : ainsi chez la petite fille - (observation N°1)

les dosages avant et après l'exsanguino-transfusion sont assez éloquentes :

Avant :	plasma	4,9 mg/litre
	globules	22,2 mg
	Total	15,5 mg
Après :	plasma	2,7 mg
	globules	10,1 mg
	Total	7,7 mg.

Les chiffres sont moitié moindres après l'exsanguino-transfusion.

En cas d'extrême urgence où le tableau clinique se révèle très alarmant, une exsanguino-transfusion peut être entreprise avant la sixième heure, mais il faudra la renouveler à cette heure, car c'est à ce moment précis que la plus grande quantité de toxique peut être éliminée.

Ainsi, il semble que toutes les méthodes de réanimation cardiaque respiratoire, et d'épuration extra-rénale trouvent une indication majeure dans ce type d'intoxication dont elles représentent actuellement la seule chance de survie, mais il paraît inconcevable que toutes ces mesures soient menées à bien en dehors de tout centre parfaitement spécialisé et entraîné.

CONDUITE DU TRAITEMENT.

A - EN DEHORS DE TOUT CENTRE HOSPITALIER. -

Il faut .entreprendre de toute urgence :

- un lavage d'estomac bien qu'il soit le plus souvent d'une utilité contestée.

- installer une perfusion de sérum glucosé hypertonique

- administrer par cette voie de la neosynéphrine ou de la L-noradrénaline de façon à maintenir la tension artérielle à des chiffres normaux

- administrer des tonicardiaques puissants

- au moindre arrêt respiratoire et cardiaque entreprendre immédiatement un massage cardiaque externe et une respiration assistée par "bouche à bouche"

- diriger le malade sur un centre hospitalier au plus vite en poursuivant sans relache les manoeuvres entreprises. Elles tendent toutes à atteindre la sixième heure où en effet une exsanguino-transfusion pourra être pratiquée avec le maximum d'efficacité.

B - DANS UN CENTRE HOSPITALIER -

Il faut poursuivre les manoeuvres instaurées en urgence, mais :

a) - si le tableau est particulièrement menaçant on peut tenter de pratiquer immédiatement une exsanguino-transfusion d'urgence quitte à la renouveler vers la sixième heure. M. O. Monod estime que si l'absorption en une seule prise a dépassé un gramme chez l'enfant ou un gramme cinquante chez l'adulte, il faut pratiquer une exsanguino-transfusion. Ainsi se trouverait défini un seuil de sécurité.

b) - En cas de troubles respiratoires :

il faut assurer la liberté des voies aériennes soit par une broncho-aspiration soit par une trachéotomie qui semble être une méthode préférable. Il faut assurer une oxygénation correcte mais à débit faible de l'ordre de 2 à 3 litres par minute.

c) En cas d'arrêt respiratoire :

il faut entreprendre une respiration assistée et au besoin placer le malade sous appareil d'Engström.

d) - En cas d'arrêt cardiaque auquel on devra s'attendre à tout moment :

entreprendre immédiatement un massage cardiaque

e) - Si, après une absorption supérieure au seuil de sécurité, il n'existe aucun signe de dépression respiratoire ou cardiaque on peut temporiser en favorisant la diurèse par l'injection intra-veineuse de sérum hypertonique et attendre ainsi la sixième heure afin de pratiquer l'exsanguino-transfusion.

L'évolution sera suivie sur les courbes de température, sur les tracés électrocardiographiques et surtout sur la courbe des urines ainsi que sur la courbe des concentrations sanguines du toxique.

Les éléments favorables du pronostic sont :

- la normalisation du tracé électrocardiographique
 - l'existence d'une bonne diurèse dépassant un litre par jour.
 - la reprise spontanée des mouvements respiratoires
 - la disparition ou l'espacement des crises convulsives
 - la disparition de l'encombrement des voies aériennes et des troubles visuels.
 - l'existence d'une tension artérielle normale persistante en dehors de toute perfusion
 - la survie au-delà des 24 premières heures.
-

CONCLUSIONS GENERALES.

1° - Toutes les intoxications aiguës à la chloroquine ont jusqu'à présent été fatales en dépit de tous les efforts thérapeutiques. Des circonstances particulièrement favorables et rarement rencontrées ont permis qu'une enfant de onze ans ayant absorbé deux grammes de chloroquine ait pu survivre sans aucune séquelle. Ceci a été rendu possible, fait exceptionnel, grâce à la remarquable rapidité d'intervention des médecins qui ont pu entreprendre des manoeuvres coordonnées sans aucun retard ni tatonnement, ni hésitation.

2° - Il en résulte que devant toute intoxication où l'évolution est dramatique, il ne faut pas hésiter à entreprendre des manoeuvres désespérées car, le traitement étant purement symptomatique, ces gestes permettent parfois d'assister ultérieurement à une évolution plus favorable.

3° - L'atteinte cardiaque au cours de l'intoxication aiguë par la chloroquine n'est peut être pas le fait d'une action directe du toxique sur le myocarde mais la résultante des manifestations respiratoires.

L'interprétation des différents tracés électrocardiographiques peut se faire soit dans le sens d'une atteinte directe du myocarde, soit comme l'image d'un coeur pulmonaire aigu d'autant que l'évolution des altérations du tracé est favorable à cette hypothèse. Mais comme la survenue d'un arrêt cardiaque a entraîné des modifications dynamiques pulmonaires, il paraît impossible de conclure aucun E.C.G. n'ayant pu être enregistré avant le premier arrêt cardiaque.

4° - L'existence de troubles visuels assez semblables à ceux que l'on observe dans les intoxications par la quinine et dans les intoxications chroniques par la chloroquine permet de penser qu'il existe une atteinte hypothalamique entraînant dans de brefs délais des modifications de calibre des vaisseaux rétinien. Fait particulier : dans l'intoxication aiguë par la chloroquine les troubles visuels guérissent spontanément lorsque l'intoxication elle-même subit une évolution favorable alors que dans les intoxications par la quinine les troubles visuels sont les derniers à régresser et les plus difficiles à faire disparaître.

5° - Les troubles rénaux semblent jouer un rôle non négligeable en effet, ils entravent l'élimination de la chloroquine. Ils se traduisent essentiellement par une oligurie confinante à l'anurie et sur le plan anatomo-pathologique par l'existence d'une tubulo-néphrite qui semble d'apparition très rapide puisque l'on la retrouve lors de l'autopsie des intoxiqués morts deux à trois heures après l'ingestion du produit médicamenteux. Son origine reste discutée puisque, bien que l'on observe une anurie, la concentration rénale en chloroquine est souvent presque nulle.

6° - L'existence de plusieurs signes de la série végétative tels que troubles de la ventilation pulmonaire par encombrement, troubles de la régulation thermique, de la régulation tensionnelle et présence d'une rétinopathie voisine de celle observée dans certaines atteintes de l'hypothalamus, ainsi que l'existence d'oedème pulmonaire et de lésions purpuriques à l'examen histologique pourrait permettre de penser que la chloroquine est un poison du système nerveux végétatif.

7° - Enfin, la marge de sécurité ne semble pas aussi large qu'on le pensait auparavant dans la posologie du produit. Plusieurs observations et en particulier celle de la petite fille permettent de penser que la dose toxique en une seule prise est voisine de DEUX grammes. Aussi, dans toute posologie dépassant deux grammes même en dose fractionnées, la plus grande prudence doit être de rigueur.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur J. BAUMANN

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur L. BINET

Vu, et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - APPELMAN, LEBAS, Mme HAIKENS et M.C. KUYPERS (Louvain)

Altérations oculaires au cours du traitement par les antipaludiques de synthèse.

Sté Belge d'ophtalmologie - 128 - P.260/272 - 1961.

- 2 - ARMITAGE A.

The influence of K. concentration on the action of quinidin and some antiarrhythmic substances on cardiac muscle.

Bull. J. Pharm. and Chemother. - 12 - 74 - 1957

- 3 - ARORA R. ARORA M.

A study on camoquin and camoquin-epinephrine induced arrhythmias

Arch. Int. Pharmacodyn. - 128 - 299 - 1960

- 4 - BAILEY D.

Cardiotoxic effects of quinidin and their treatment

Arch. of Int. Med. - 105 - 37 - 1960

THEORY OF THE EARTH

CHAPTER I

The earth is a sphere, and its surface is divided into two parts, the land and the water. The land is divided into continents and islands, and the water is divided into oceans and seas. The earth is covered with a thin layer of air, and the air is divided into different layers. The earth is also covered with a thin layer of water, and the water is divided into different layers.

The earth is a sphere, and its surface is divided into two parts, the land and the water. The land is divided into continents and islands, and the water is divided into oceans and seas. The earth is covered with a thin layer of air, and the air is divided into different layers. The earth is also covered with a thin layer of water, and the water is divided into different layers.

The earth is a sphere, and its surface is divided into two parts, the land and the water. The land is divided into continents and islands, and the water is divided into oceans and seas. The earth is covered with a thin layer of air, and the air is divided into different layers. The earth is also covered with a thin layer of water, and the water is divided into different layers.

The earth is a sphere, and its surface is divided into two parts, the land and the water. The land is divided into continents and islands, and the water is divided into oceans and seas. The earth is covered with a thin layer of air, and the air is divided into different layers. The earth is also covered with a thin layer of water, and the water is divided into different layers.

5 - BINET L. et STRUMZA M.V.

Exploration electro-cardio-graphique au cours de la réanimation cardiaque.

La Presse Med. - 60 - 16 - Mars 1952

6 - BOURRELIÉ J. et LE BRETON R.

Suicide par la nivaquine

Sté Méd Légale et criminologie de France 11.7.55 in Annales de Med. Leg. et Crim. 35-5-P. 221/222

7 - CASTAIGNE P. et CAMBIER' J.

Les formes graves des embolies pulmonaires et le coeur pulmonaire aigu.

La revue du praticien VI - 28 - P. 3091 - 3103 - nov. 1956

8 - CANN H.N. ET VERHULST H.L

Fatal scute chloroquin poisoning in children

Pediatrics 27-I-P. 95/102 - 1961

9 -CARRIDO A. et BENITES CALVO L.A.

Tolérance de la chloroquine

La medicina colonial - 13 - 2 - P. 66/83 - 1949

10 - CHALNOT P. FRISCH R. ET PICARD J.N.

A propos de quelques cas de réscucitation cardiaque

Journées de réanimation médico-chirurgicale - P. 395/401
Nancy 25/26 avril 1959

11 - DANOPOULOS E. ANGELOPOULOS B. et MOULOPOULOS S.

E KG Veranderungen bei Chininvergiftung

Zsch. Kreislauf 43-861-1954

- 12 - DANOPOULOS E. ANGELOPOULOS B. MOULOPOULOS S. et ROMANOS A.

Elektrokardiographische Untersuchungen Über die toxische Wirkung des Chinins und das Herz des Hundes.

Zsch. Kreislauf 43-856-1954

- 13 - DECOURT Ph. ET SCHNEIDER J.

Tolérance de l'homme pour le chlorhydrate de 3-méthyl- 7 -chloro-4 (diethylaminopenthyll) aminoquinaleine (nivaquine)

Bull. Soc. Path. Exot. 40-5/6 P. 179/181 1947

- 14 - DELMAS J. ET DELMAS A.

VOies et centres nerveux

Masson Editeurs - Paris 1954

- 15 - DEROBERT L. ET HADENGUE A.

Empoisonnement aigu à la quinine

Flammarion Editeur - Paris 1954

- 16 - DUBOST P. GANTER, JULOU, MYON et Mme PASCAL

Toxicité aiguë et toxicité chronique de la nivaquine

Propriété des Usines Rhône Poulenc Vitry le 12 mars 1962

- 17 - FUNCK BRENTANO J.L.

Traitement du collapsus vasculaire par les nouveaux analeptiques et la noradrénaline.

La presse Med. 64-32-P. 746/748 Avril 1956

- 18 - GAMBARDELLA. IA.V. DI GILIO ET TEDESCHI G.

Intoxication aigue et chronique par la chloroquine : recherches expérimentales chez le lapin.

Acta. Med. Italia in

Trop. Dis. Bull. 52-12-P. 1197/1198 1955

19 - CASFARD P. LEVIGUELOUX G. ET BENTZ M.

Intoxication par la Nivaquine

Bobo Dioulasso (à paraître)

20 - GAULTIER M. FOURNIER E. ET GERVAIS P.

Centre de poisons et intoxications

Sem. des Hôp. de Paris 36-57 -P. 3151/3156 1960

21 - HARRIS F.C.

Surdosage de chloroquine

Brit Med. J. 5050 P. 943 1957

22 - HEMENY DE BELLEVAUX J. ET WANDERICK FR.

Suicide par la chloroquine

Soc. Belge de Med. Trop. 21.6.58 in

Ann. Sté Belge de Med. Trop 38-3 -P. 553/556 1958

23 - HESS M. ET SCHMITT C.F.

Effets cardio-vasculaires de la chloroquine et étude de son pouvoir
antifibrillatoire.

Circulat. Res. 7/1 -96/92 in

Excerpta Med. 12 P. 12 81 - 1959

24 - HEYNDRICKS A. ET HERRAN M.A.

Examen toxicologique par chromatographie et spectrométrie infra-
rouge d'une intoxication à la chloroquine.

Tir. à p. Communic. présentée à Acad. Flamm. Sciences Med.

Belg. Séance du 17.12.1955 12 P.

25 - GALLAND J., LEVIGNEUX G., ET BEUTS M.

Information par la thioridine
Dose maximale (à l'analyse)

26 - GALLAND M., FOUILLER R., ET GELVAIS R.

Contre le poisson et intoxications
Rem. des Hôp. de Paris 30-57-7, 3151/3156 1960

27 - HARRIS F.C.

Stimulant de chloroquine
Brit Med. J. 1950 P. 243 1951

28 - HERMERY DE BELLEVILLE J., ET WANDERLICK FR.

Suicide par la chloroquine
Soc. Belge de Med. Trop. 21.6.58 in
Ann. Soc. Belge de Med. Trop. 38-3-P. 553/556 1958

29 - HESS M., ET SCHMITT C.F.

Effets cardio-vasculaires de la chloroquine et étude de son pouvoir
antimalarique.
Circulat. Res. 7/1-96/98 in
Excerpta Med. 12 P. 12 81 - 1959

30 - HEYNDRICKS A., ET HERRAN M.A.

Examen toxicologique par chromatographie et spectrométrie infra-
rouge d'une intoxication à la chloroquine.
Tr. à l. Commun. présentée à Acad. Flamm. Sciences Med.
12.12.1955 12.12.

25 - HOLLAND W.

Possible mechanism of action quinidin

Am. J. Phys. 190 - 492 - 1957

26 - JOULIA, BESSIERE, MALEVILLE, LAUBIE et Mme PELLEGRIN

Dégénérescence maculaire bilatérale au cours d'un traitement par la nivaquine pour lupus érythémateux chronique.

Bull. Sté. Frse Dermatolog. et Syph - 67 - 5 P. 971 - 1960

27 - LAPORTE P.

L'anoxie en chirurgie

La Presse Med. 64 - 36 - P. 848/852 - 1956

28 - LARRIBAUD J. COLONNA F. CHEVREL M. et coll.

Intoxication aiguë par la chloroquine absorbée par voie orale à propos de deux observations.

La Presse Med. 69-49 P. 2193/2196 1961

29 - LOEB

J.A.M.A. Avril 1946

30 - MILETTO G. ET MAZAUD R.

Destinée dans l'organisme de la chloroquine.

E.M.C. Feuillet 25 064 A 10 19..

31 - MULLER M. MULLER P. ET BOUCQ

" Discussion de la communication de MM. OLLIVIER et COLL "

Ann. Med. Leg. et Crim. 38 5 P. 307 1958

32 - OLLIVIER R. HELVADJIAN F. ET QUICKE J.

Intoxication suicide par la nivaquine

Soc. Med Leg. et Crim. de France 14-4-1958 in
Soc. Med. Leg. et Crim. 38 5 P. 306/307 1958

33 - PILLE G. LABEGORRE J. LAMBOURG J. ET LUNVEN P.

Intoxication volontaire par la chloroquine à Dakar.

Soc. Med. A. O. F. 12-2-1958 in
La Tunisie Médicale 2 P. 97 1958

34 - RAGUET M. (Melle)

La nivaquine dans le traitement du paludisme

Thèse Paris 1948

35 - SAUVAGE R. GARBAY J. ET VAN DER POOTEN CL.

Le traitement d'urgence des grands traumatismes fermés du Thorax

La presse Med. 64-36 P. 848/852 1956

36 - SCHNEIDER J. ET MECHALI D.

Traitement curatif du paludisme

Bull. Soc. Path. Exot. P. 277/279 1948

37 - VAUCEL M.

Médications des maladies tropicales

Flammarion Editeurs Paris 1956

38 - ...

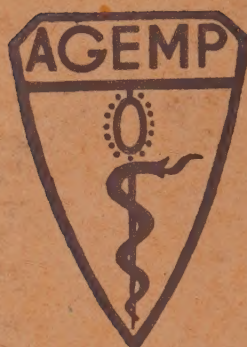
La chloroquine dans le traitement de l'abcès amibien du foie

Ind. Med. Gaz 85-2 - P. 37/41 19...

39 - WASSERMAN F. BRODSKY L. KATHE J. RODENSKY P. DICK M. ET DENTON P.

The effect of molar sodium lactate in quinidin intoxication an experimental study.

Am. J. Card. 3 - P. 294 - 1959



**AGEMP
POLYCOPIE**

8, rue Dante
PARIS - V.

Téléphone : ODÉon 58-90